

US 2003/0216398

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



BK

(43) 国際公開日  
2001 年 10 月 18 日 (18.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/76629 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/4706,  
31/4709, C07D 215/42, 215/44, 401/12, 405/12, 409/12,  
413/12, A61P 43/00, 25/00, 25/28, 25/16

Toshiro) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイ ツ702号 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02961

(74) 代理人: 黒田 薫. 外(KURODA, Kaoru et al.); 〒104-0028 東京都中央区八重洲2丁目8番7号 福岡ビル9階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 5 日 (05.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-111912 2000 年 4 月 7 日 (07.04.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 垣花 満 (KAKIHANA, Mitsuru) [JP/JP]; 〒651-1212 兵庫県神戸市北区筑紫が丘9丁目4番地の2 Hyogo (JP). 加藤金芳 (KATO, Kaneyoshi) [JP/JP]; 〒666-0152 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40 Hyogo (JP). 森 正明 (MORI, Masaaki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日3丁目8番地5 Ibaraki (JP). 山下敏郎 (YAMASHITA,

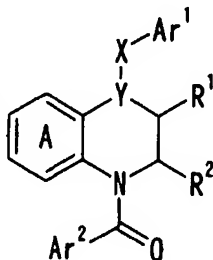
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SOLUBLE BETA AMYLOID PRECURSOR PROTEIN SECRETION PROMOTERS

(54) 発明の名称: 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進剤



( I )

(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I), salts thereof or prodrugs thereof, use of the same, and a process for producing the same wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each hydrogen, lower alkyl, etc.; the ring A represents an optionally substituted benzene ring; X represents oxygen, etc.; and Y represents CH or N. Because of having a potent effect of promoting the secretion of soluble beta amyloid precursor proteins, these compounds and the like inhibit functional disorders and apoptosis of cells (in particular, nerve cells) mediated by the thus secreted soluble beta amyloid precursor proteins having a neurotrophic factor-like effect.

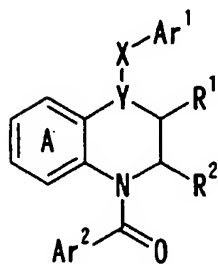
[続葉有]

WO 01/76629 A1



(57) 要約:

本発明では、式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は、水素原子、低級アルキル基等、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環、Xは酸素原子等、YはCHまたはNを示す。]で表される化合物若しくはその塩またはそのプロドラッグ、その使用、及びその製造方法が提供される。本発明の化合物等は強力な可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用を有し、神経栄養因子様作用を有する分泌された可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質を介して、細胞の、特に神経細胞の機能障害やアポトーシスを抑制する。

## 明細書

## 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、筋萎縮性側索硬化症、プリオン病(クロイツフェルト-ヤコブ病)、ハンチントン舞蹈病、ニューロパチー(好ましくは、糖尿病性ニューロパチー等)等の神経変性疾患さらに脳血管障害時の神経細胞障害の治療に有効な、可溶性ベータ・アミロイド前  
10 駆蛋白質分泌促進剤、および可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用の両作用を有する医薬組成物等に関する。

## 背景技術

神経変性疾患であるアルツハイマー病やパーキンソン病などにおける神経細胞  
15 死を抑制し、病気の進行を食い止める薬剤は開発されていない。

アルツハイマー病は、神経細胞変性・脱落と共に、老人斑の形成および神経原線維変化を特徴とする疾患である。本疾患の最も特徴的な脳病理像である老人斑はベータ・アミロイド前駆蛋白質( $\beta$  amyloid precursor protein、以下 $\beta$  APP と略すこともある)の代謝産物であるベータ・アミロイド蛋白(以下 $A\beta$ と略すこ  
20 ともある)が細胞外に沈着した物である(Biochem. Biophys. Res. Commun. 122, 1131 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 4245 (1985); J. Neurochem. 46, 1820 (1986); Neuron 6, 487 (1991))。アミノ酸 40 あるいは 42 個からなる $A\beta$ は、神経細胞に対して毒性を示すこと(Science 250, 279 (1990); Brain Res. 563, 311 (1991); J. Neurosci. 12, 376 (1992))、神経原線維変化を惹起する(Proc.  
25 Natl. Acad. Sci. USA. 90, 7789-7793 (1993))ことが知られている。

$\beta$  APP は $A\beta$ へ代謝されるだけではなく、 $A\beta$ が生成されない様にも代謝され、代謝産物である可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質(soluble APP、sAPP と略する時もある)は細胞外へ分泌される(Science 248, 492 (1990); Science 248, 1122 (1990))。この sAPP が神経栄養因子作用、すなわち神経線維の伸長を促進し

たり、神経細胞死を抑制することが、初代培養神経細胞あるいは神経芽細胞腫 PC12 細胞などを用いて数多く報告されている (Neuron 9, 129 (1992); Neuron 10, 243 (1993); Physiol. Rev. 77, 1081 (1997))。アルツハイマー病患者の脳脊髄液中の sAPP 量が低下していることも報告されている (Lancet 340, 453 (1992); Ann. Neurol. 32, 215 (1992); Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 2551 (1992); Alzheimer Disease and Associated Disorders 11, 201 (1997))。ことから、アルツハイマー病では  $\beta$  APP の代謝が sAPP ではなく  $A\beta$  の産生へ傾いていること、すなわち細胞毒である  $A\beta$  の増加と細胞外への蓄積、神経栄養因子である sAPP の低下が病気の発症に極めて重要な働きをしていることが推察される。従って、神経系組織において sAPP 産生・分泌量を増大させる化合物は、sAPP の神経栄養因子作用を介して、種々の原因による神経細胞の損傷を軽減したり神経細胞死を抑制することから、種々の神経変性疾患の予防治療薬として期待されていると同時に、神経毒の  $A\beta$  の産生を抑制することも可能であり、特に、アルツハイマー病の予防治療薬として期待されている (J. Biol. Chem. 268, 22959 (1993); Ann. New York Acad. Sci. 777, 175 (1997))。

実際に、蛋白リン酸化酵素 C (protein kinase C, PKC と略することもある) の活性化剤、ホルボールエステルは強力な sAPP 分泌促進作用のみならず  $A\beta$  の産生・分泌を抑制することが知られている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87, 6003 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90, 9195 (1993); J. Neurochem. 61, 2326 (1993); J. Biol. Chem. 269, 8376 (1994))。

そこで、各種細胞や脳組織切片を用いて、sAPP を増加させる方策が試みられている。例えば、上記ホルボールエステル以外にも、M1 ムスカリニックリセプターアゴニスト (Science 258, 304 (1992); Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89, 10075 (1992); J. Neurosci. 15, 7442 (1995))、グルタミン酸アゴニスト (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92, 8083 (1995)、さらにセロトニンアゴニスト (J. Biol. Chem. 273, 4188 (1996) などによる sAPP 分泌促進作用が報告されており、各アゴニストが各々のレセプターを介して PKC やチロシンリン酸化酵素 (tyrosine kinase) あるいはリン脂質分解酵素 A2 (phospholipase A2) を活性化することによって考えられている。

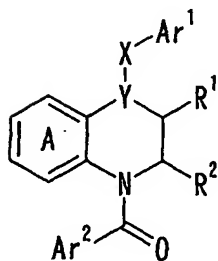


このような観点から、上記化合物に代わりうる sAPP 分泌促進剤を発掘することが期待されていた。

#### 発明の開示

- 5 本発明者らは、鋭意研究を行い、テトラヒドロ-4-キノリナミン誘導体が強力な sAPP 分泌促進作用および神経細胞死抑制作用を有することを見出した。

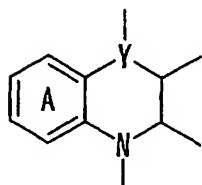
さらに、式 (I)



- [式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、C.R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNR<sup>5</sup> (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。]
- 10 有していてもよい低級アルキル基を示すか、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、C.R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNR<sup>5</sup> (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。]
- 15 で表される化合物若しくはその塩またはそのプロドラッグが、予想外にも可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用を有することを見出し、これら化合物等が優れたアポトーシス阻害作用、神経機能障害改善作用を有することを見出した。即ち、可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用とアポトーシス阻害作用を併せ持つ医薬組成物の存在を見
- 20 いだした。さらに、本発明者らは該化合物等がこれらの作用により、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチー（好ましくは、糖尿病性ニューロパチー等）等の神経変性疾患、脳血管性痴呆、脳血管障害時の神経細胞障害の予防・治療剤として有用であることを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。
- 25 即ち本発明は、

(1) 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物、

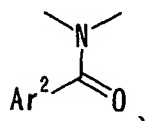
(2) ①式 (a)



5

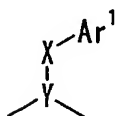
[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される部分構造、

②式 (b)



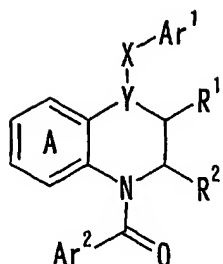
10 [式中、Ar<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される部分構造、または

③式 (c)



15 [式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNR<sup>5</sup> (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。) を示し、Yは上記と同意義を示す。] で表される部分構造を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記 (1) 記載の医薬組成物、

(3) 式 (I)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、 $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進剤、

- 10 (4)  $R^1$ が水素原子である上記(3)記載の剤、
- (5)  $R^2$ が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基である上記(3)記載の剤、
- (6)  $R^2$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基である上記(3)記載の剤、
- (7)  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基である上記(3)記載の剤、
- 15 (8)  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基である上記(3)記載の剤、
- (9)  $Ar^1$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基である上記(3)記載の剤、
- 20 (10)  $Ar^2$ が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である上記(3)記載の剤、
- (11)  $Ar^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基である上記(3)記載の剤、
- (12)  $Ar^2$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキ
- 25

シ基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基または  
ピリジル基である上記（３）記載の剤、

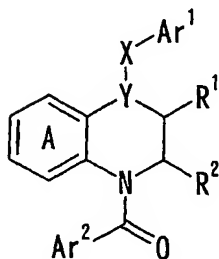
（１３）Ａ環が無置換のベンゼン環である上記（３）記載の剤、

（１４）Ｘが $\text{NR}^5$ （ $\text{R}^5$ は上記（３）と同意義を示す。）で、ＹがＣＨである上

５ 記（３）記載の剤、

（１５） $\text{R}^1$ が水素原子であり、 $\text{R}^2$ がメチル基であり、 $\text{Ar}^1$ が置換基を有して  
いてもよいフェニル基であり、 $\text{Ar}^2$ が３，４－ジメトキシフェニル基であり、Ａ  
環が無置換のベンゼン環であり、Ｘが $\text{NR}^5$ （ $\text{R}^5$ は上記（３）と同意義を示す。）、  
ＹがＣＨである上記（３）記載の剤、

10 （１６）式（Ｉ）。



〔式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を  
有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は結合し隣接する炭素  
原子とともに４ないし７員環を形成し、 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ はそれぞれ置換基を有  
15 していてもよい芳香族基を示し、Ａ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を  
示し、Ｘは酸素原子、 $\text{CR}^3\text{R}^4$ または $\text{NR}^5$ （ $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ はそれぞれ同一ま  
たは異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示  
す。）を示し、ＹはＣＨまたはＮを示す。〕で表される化合物もしくはその塩ま  
たはそのプロドラッグを含有するアポトーシス阻害剤、

20 （１７）神経機能障害改善剤である上記（３）または上記（１６）記載の剤、

（１８）神経変性疾患予防・治療剤である上記（３）または上記（１６）記載の  
剤、

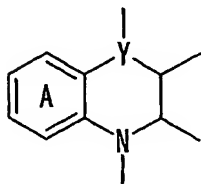
（１９）神経変性疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病または  
ニューロパチーである上記（１８）記載の剤、

25 （２０）神経機能障害改善作用を有する医薬を製造するための、可溶性ベータ・

アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、

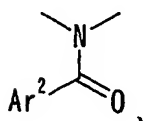
- (21) 神経変性疾患の予防・治療剤を製造するための、可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、

- (22) アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチーの予防・治療作用を有する医薬を製造するための可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、
- 10 (23) 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する医薬を製造するための、①式 (a)



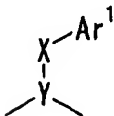
[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される部分構造、

- 15 ②式 (b)



[式中、Ar²は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される部分構造、または

- ③式 (c)

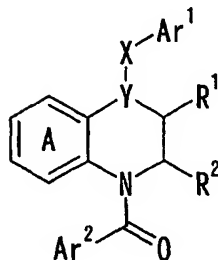


20

[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R³ R⁴またはNR⁵ (R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同一または異なって、水素原子

または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、Yは上記と同意義を示す。]で表される部分構造を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、

- (24) 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用および/またはアポトーシス阻害作用を有する医薬を製造するための、式(I)



- [式中、R¹およびR²はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、R¹およびR²は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、Ar¹およびAr²はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、CR³R⁴またはNR⁵(R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用、

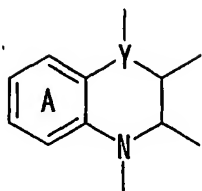
- (25) 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする神経機能障害改善方法、

- (26) 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする神経変性疾患の予防・治療方法、

- (27) 神経変性疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチーである上記(26)記載の予防・治療方法、

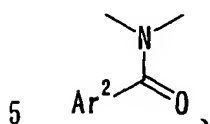
(28)

①式(a)



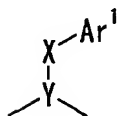
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。〕で表される部分構造、

②式 (b)



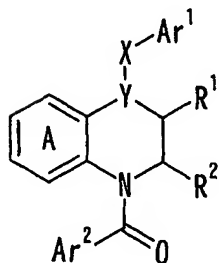
〔式中、Ar<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される部分構造、または

③式 (c)



- 10 〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNR<sup>5</sup> (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、Yは上記と同意義を示す。〕で表される部分構造を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする可溶性ベータ・アミロイド
- 15 前駆蛋白質分泌促進および／またはアポトーシス阻害方法、

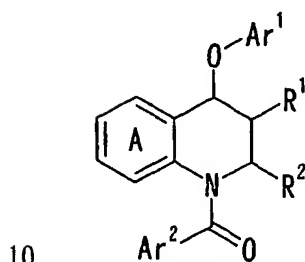
(29) 式 (I)



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を

有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、 $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進および／またはアポトーシス阻害方法、

(30) 式 (I I)



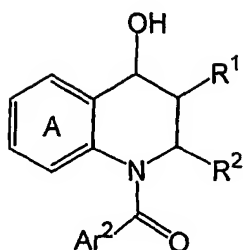
[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

(31)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基であり、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 $Ar^2$ が3, 4-ジメトキシフェニル基であり、A環が無置換のベンゼン環である上記(30)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、

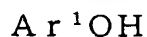
20 (32) 上記(30)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

(33) 式

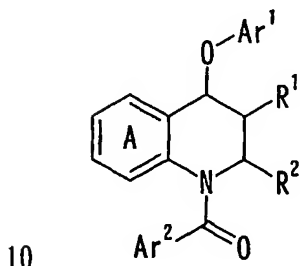




- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩に、式

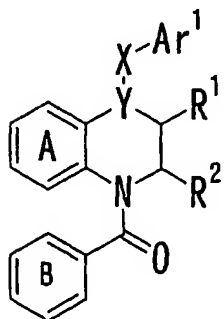


[式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。]で表される化合物またはその塩を縮合反応させることを特徴とする、式 (I I)



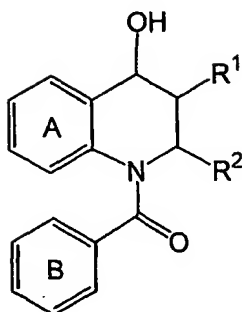
- 10 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 及びA環は上記と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法、

(34) 式 (I I I)

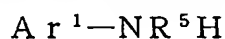


- 15 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子と

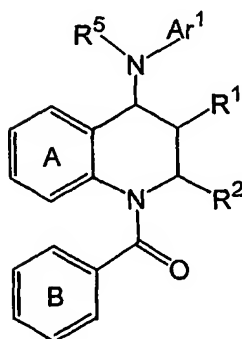
- ともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示し、Xは $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (35)  $R^1$ が水素原子である上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (36)  $R^2$ が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基である上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (37)  $Ar^1$ が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (38)  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基である上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (39) A環が無置換のベンゼン環である上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (40) Xが $NR^5$  ( $R^5$ は上記(34)と同意義を示す。)で、YがCHである上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (41)  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基であり、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基であり、A環が無置換のベンゼン環であり、Xが $NR^5$  ( $R^5$ は上記(34)と同意義を示す。)、YがCHである(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ、
- (42) 上記(34)記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
- (43) 式



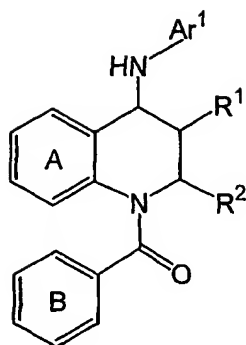
〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されてい  
てよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子と  
ともに4ないし7員環を形成し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を  
5 示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基ま  
たは $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕  
で表される化合物またはその塩を、式



〔式中、 $R^5$ は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示  
し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す(ただし、 $R^5$ がHかつ $A$   
10  $r^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。〕で表される化合物またはその塩  
で置換することを特徴とする、式



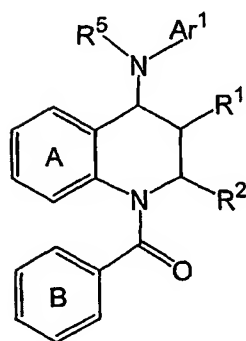
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す。〕で表  
15 される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法、  
(44) 式



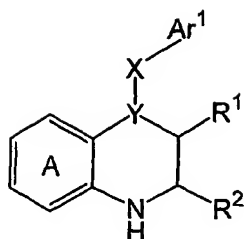
- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩に、式



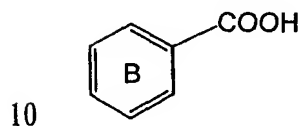
- 10 [式中、 $R^5$ は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Zは、反応性置換基を示す。]で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式



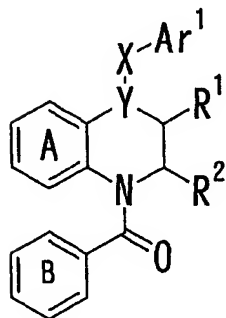
- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す（ただし、 $R^5$ がHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く）。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法、  
(45) 式



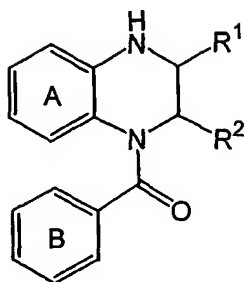
- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。]で表される化合物またはその塩に、式



- [式中、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式 (I I I)



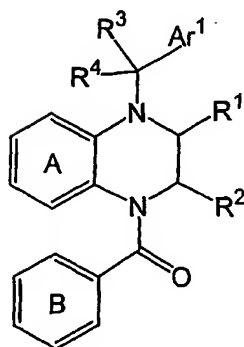
- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Ar^1$ 、X、Y、A環およびB環は上記と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法、  
(46) 式



- 〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されてい  
てよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子と  
ともに4ないし7員環を形成し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を  
示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基ま  
たは $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕  
で表される化合物またはその塩に、式



- 〔式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $R^3$ 、 $R^4$ は、それ  
ぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキ  
ル基を示し、Zは、反応性置換基を示す。〕で表される化合物またはその塩を反  
応させることを特徴とする、式



- 〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す。〕  
で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法等に関する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、発明化合物の可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用をウ

エスタンプロットティングにより測定した結果を示す。図中、レーン1は化合物無添加群を、レーン2は化合物1-2添加群を、レーン3は化合物2-2添加群を、レーン4は化合物1-3添加群を、レーン5は化合物2-3添加群をそれぞれ示す。

- 5 図2は、発明化合物の可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用の結果（3ウェルの平均値）を示すグラフである。図中、X軸の数字は、図1の各レーンに対応する。

図3は、発明化合物のPC12h細胞におけるグルタミン酸誘発細胞死抑制作用（3ウェルの平均値）の濃度依存性を示すグラフである。図中、-●-は化合物1  
10 -2添加群を、-○-は化合物2-2添加群を、-▼-は化合物1-3添加群を、-▽-は化合物2-3添加群を示す。

#### 発明の好ましい実施の形態

- 本発明の医薬組成物は、可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する。  
15

上記化合物としては、好ましくは、上記式（a）、（b）および（c）で表される部分構造を有する化合物が用いられる。

- 上記式（c）で表される部分構造において、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基の「低級アルキル基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピルである。  
20

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ として好ましくは水素原子が用いられる。

- 上記式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよ  
25

い $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{7-16}$ アラルキルオキシ(例、フェニルベンジルオキシなど)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられ、なかでもハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、アシル、アシルオキシなどが好ましい。

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で表わされる「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」は、例えば、上記置換基を、低級アルキル基の置換可能な位置に1ないし13個、好ましくは1ないし5個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「 $C_{6-10}$ アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されてい



てもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メ  
トキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブ  
トキシカルボニルなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、メチルカ  
ルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、  
5 ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、  
ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロ  
ゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ  
カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロ  
ポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホ  
10 ニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 $C_{1-6}$   
アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、  
 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキ  
シカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ  
など）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイル  
15 オキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル  
オキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）  
などが1ないし5個挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし  
7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラ  
20 ジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレンイミン-  
1-イルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」とし  
ては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、置  
換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル、置換基を有していてもよい5ないし  
25 10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、  
ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されてい  
てもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルなどが1ないし3個挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「 $C_{6-14}$ アリール」として  
は、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなどのナフチル、2-

インデニルなどのインデニル、2-アンスリルなどのアンスリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。

「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」の「 $C_{7-19}$ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジル、1-, 2-または3-インドリルなどのインドリル、2-または3-チエニルなどのチエニルなどが挙げられる。好ましくは、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどである。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。

これらの「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、

- プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボキサミド、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

- 前記R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニルなどであり、なかでもハロゲン化されてい

てもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、エトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。

10 前記「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル」の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」の「5～6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイルまたは3-テノイルなどのテノイル、2-フロイルまたは3-フロイルなどのフロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」の「5～6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイルまたは4-ピリジルカルバモイルなどのピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイルまたは3-チエニルカルバモイルなどのチエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」の「 $C_{6-10}$ アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが挙げられる。

これら「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」、「置換基

- を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシおよびジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシから選ばれる置換基1ないし5個、好ましくは1ないし3個が挙げられ、なかでも、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシなどが好ましい。
- 前記 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。

前記 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

上記式（b）で表される部分構造における $Ar^2$ および上記式（c）で表される部分構造における $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば単環式芳香族基、環集合芳香族基、縮合芳香族基などが挙げられる。

前記、「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～3個）を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、1-, 2-または3-ピロリルなどのピロリル、2-または4-イミダゾリルなどのイミダゾリル、3-または4-ピラゾリルなどのピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリルなどの

チアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリルなどのオキサゾリル、2-、3-または4-ピリジルなどのピリジル、2-ピラジニルなどのピラジニル、2-、4-または5-ピリミジニルなどのピリミジニル、3-または4-ピリダジニルなどのピリダジニルなどが挙げられる。

- 5 前記、「環集合芳香族基」としては、2個以上（好ましくは2または3個）の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。

- 10 「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。

- 「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、フラン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾールまたは1, 3, 4-オキサジアゾールなどのオキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾールまたは1, 3, 4-チアジアゾールなどのチアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。
- 15
- 20
- 25

これらの芳香環が単結合で直結した芳香環集合体としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環および5ないし10員（好ましくは5または6員）芳香族複素環から選ばれる2または3個（好ましくは2個）で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾールまたは1, 3, 4-オキサジアゾールなどのオキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾールまたは1, 3, 4-チアジアゾールなどのチアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体である。

具体例としては、2-, 3-または4-ビフェニルなどのビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルまたは3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのナフチル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのベンゾフラニル置換オキサジアゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルまたは5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのフェニル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのベンズオキサゾリル置換オキサジアゾリル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルまたは3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのインドリル置換オキサジアゾリル、4-フェニルチアゾール-2-イルなどのフェニル置換チアゾリル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イルなどのベンゾフラニル置換チアゾリル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イルまたは5-フェニルオキサゾール-2-イルなどのフェニル置換オキサゾリル、5-フェニル-イソチアゾール-4-イルなどのフェニル置換イソチアゾリル、4-(2-チエニル)フェニルまたは4-(3-チエニル)フェニルなどのチエニル置換フェニル、3-(3-ピリジル)フェニルまたは4-(3-ピリジル)フェニルなどのピリジル置換フェニル、6-フェニル-3-ピリジルなどのフェニル置換ピリジル、4-(2-ナフチル)フェニルなど



のナフチル置換フェニル、4-(2-ベンゾフラニル)フェニルなどのベンゾフラニル置換フェニル、4,4'-テルフェニリルなどのテルフェニリルなどが挙げられる。

前記「縮合芳香族基」としては、例えば、縮合多環式（好ましくは2ないし4  
5 環式、好ましくは2または3環式）芳香環から任意の1個の水素原子を除いて形成される1価基などが挙げられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。

「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ナフタレン、インデン、アン  
10 トラセンなど）などが挙げられる。

「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサ  
15 ゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環などが挙げられる。

前記「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチルまたは2-ナフチルな  
20 どのナフチル、2-キノリル、3-キノリルまたは4-キノリルなどのキノリル、2-ベンゾフラニルなどのベンゾフラニル、2-ベンゾチアゾリルなどのベンゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリルなどのベンズイミダゾリル、1-インドリル、2-インドリルまたは3-インドリルなどのインドリルなどが挙げられる。

上記したなかでも、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、  
25 (1) フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基、

(2) 2-, 3-または4-ビフェニリルなどのビフェニリル、3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルまたは3-(2-ナフチル)

- ー1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのナフチル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのベンゾフラニル置換オキサジアゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンズ
- 5 オキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのベンズオキサゾリル置換オキサジアゾリル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルまたは3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのインドリル置換オキサジアゾリル、4-フェニルチアゾール-2-イルなどのフェニル置換チアゾリル、4-(2-ベンゾフラニル)チア
- 10 ゾール-2-イルなどのベンゾフラニル置換チアゾリル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサゾリル、4-(2-チエニル)フェニルなどのチエニル置換フェニル、4-(3-ピリジル)フェニルなどのピリジル置換フェニル、4-(2-ナフチル)フェニルなどのナフチル置換フェニル、4, 4'-テルフェニルなどのテルフェニルなどの環集合芳香族基、
- 15 (3) 2-, 3-または4-キノリルなどのキノリル、1-, 2-または3-インドリルなどのインドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

$Ar^1$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニル、2-, 3-または4-キノリルなどのキノリルなどがより好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

- 20  $Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基などがより好ましい。

- 本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、
- 25 臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、

プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

- 5 本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフル
- 10 オロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、

15 エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど）などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

- 20 本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロ
- 25 ピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、

フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、  
5 ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピ  
10 ルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルな  
15 どが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、アセト  
20 アミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

上記式中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基または置  
25 換基を有していてもよいキノリル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロ

- ゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル（例、フェノキシメチルなど）、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル（例、メチルフェニルエテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{7-16}$ アラルキルオキシ（例、フェニルベンジルオキシなど）、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられ、なかでもハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリールオキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{2-6}$ アルケニル、置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ、アシル、アシルオキシなどが好ましい。

- $Ar^1$ および $Ar^2$ で表わされる「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」は、例えば、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。また、置換基が環状の場合は、芳香族基の芳香環と置換基とはスピロ結合によって結合されていてもよい。

- また、A環で表わされる「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「ベンゼン環」は、例えば、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1ないし2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。また、置換基が環状の場合は、ベンゼン環と置換基とはスピロ結合によって結合されていてもよい。

前記「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル」の「 $C_{7-16}$ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「 $C_{6-10}$ アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。

これら「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチル

カルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど) などが1ないし5個挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレンイミン-1-イルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルなどが1ないし3個挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「 $C_{6-14}$ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチルなどのナフチル、2-インデニルなどのインデニル、2-アンスリルなどのアンスリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。

「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」の「 $C_{7-19}$ アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。

「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジル、1-, 2-または3-インドリルなどのインドリル、2-または3-チエニルなどのチエニルなどが挙げられる。好ましくは、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどである。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。

- これらの「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」、「置換基を有していてもよい $C_{7-19}$ アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、
- 5 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチル
- 10 アミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
- 15 プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アル
- 20 キル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ
- 25 （例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）などが1ないし5個挙げられる。



- 前記 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい
- 5  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5～6
- 10 員複素環カルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルなどであり、なかでもハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、エトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルなどが挙げられる。
- 15

- 前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。
- 20

- 前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル」の「 $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。

- 25 前記「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル」の「 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ペンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」の「5～6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テ

ノイルまたは3-テノイルなどのテノイル、2-フロイルまたは3-フロイルなどのフロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル」の「 $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル」の「5~6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイルまたは4-ピリジルカルバモイルなどのピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイルまたは3-チエニルカルバモイルなどのチエニルカルバモイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」の「 $C_{6-10}$ アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが挙げられる。

これら「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$

- アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシおよびジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシから選ばれる置換基 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個が挙げられ、なかでも、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシなどが好ましい。

- 前記 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボキサミド、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。

- 前記 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール-カルバモイルオキシ（例、

フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。

- 上記化合物中、 $Ar^1$ としては、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が特に好ましい。

- $Ar^2$ としては、置換基を有していてもよい単環式芳香族基が好ましく、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基が特に好ましく、3,4-ジメトキシフェニル基が最も好ましい。

A環としては、無置換のベンゼン環が好ましい。

- Xとしては、 $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。) が好ましい。

Yとしては、CHが好ましい。

上記化合物の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

- 有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、

フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により上記化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして上記化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして上記化合物に変化する化合物をいう。上記化合物のプロドラッグとしては、上記化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、上記化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；上記化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、上記化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など）；上記化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、上記化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって上記化合物から製造することができる。

また、上記化合物は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など）などで標識されていてもよい。

さらに、上記化合物は、無水物であっても、水和物であってもよい。

上記化合物の製造法について以下に述べる。

以下の製法説明は、上記化合物のみならず、その塩およびそのプロドラッグにも適用されるが、以下の説明では単に上記化合物と略称することもある。また、  
5 上記化合物の製造において用いられる各化合物についても、例えば、化合物 (II) と略称した場合であっても、その塩も含むものとする。

上記化合物は、公知の手段を用いて、例えば以下の製造法で示される方法などにより製造できる。

このようにして得られる上記化合物は、反応混合物から公知の手段、例えば、  
10 溶媒抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

上記化合物は水和物であっても無水和物であってもよい。該水和物としては1水和物、0.5水和物、2水和物などがあげられる。

15 また、上記化合物は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  など）などで標識されていてもよい。

本発明の上記化合物またはその塩が不斉炭素を有する場合、得られた光学活性体の混合物（ラセミ体）は慣用の光学分割手段、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラム  
20 を用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によってそれぞれの光学活性体に分割することができる。

「室温」は通常0ないし30℃を示す。

製造法に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。  
25

本明細書中、「脱離基」は、ハロゲン原子（例、クロロ、プロモ、ヨードなど）、ハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ、ヒドロキ

シなどを示す。

該「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシなどが1ないし3個挙げられる。「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、

5  $p$ -トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

本明細書中、「塩基」は、

1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど）などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基；または、

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU（1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデス-7-エン）、DBN（1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノン-5-エン）などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などを示す。

本明細書記載の反応、例えば、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などは公知の方法を用いる。その例としてはオーガニック ファンクシ

ヨナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

- 5     また、本発明では、上記式 (I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグが用いられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基の「低級アルキル基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど) などが挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピルである。

10

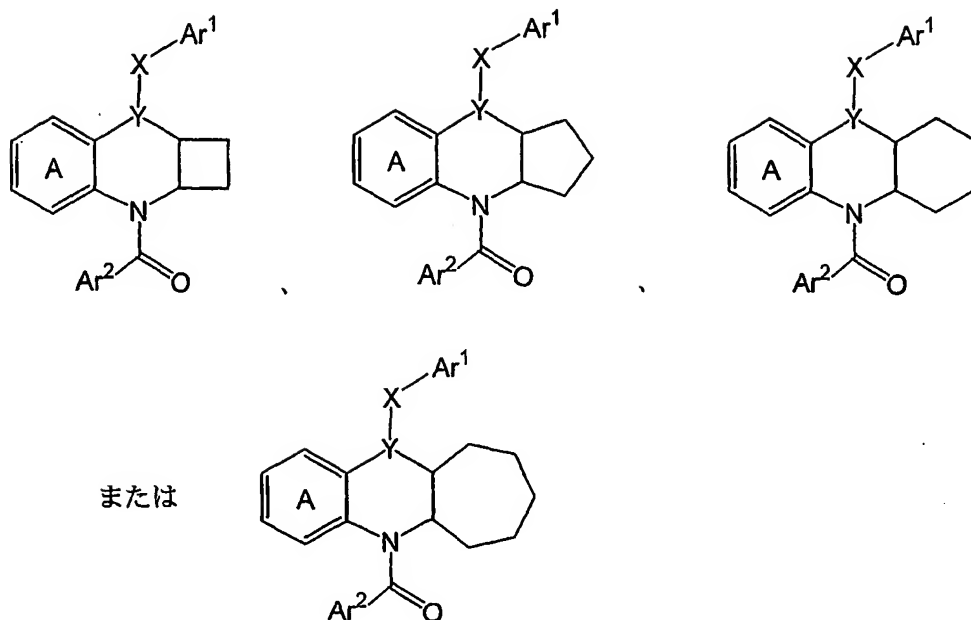
      上記式 (I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式 (I) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ペータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」として説明したのと同様である。

15

      上記式 (I) 中、 $R^1$ および $R^2$ が結合して隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成したものとしては、式

20





[式中、各記号は前記と同義を表す。]

で表わされる化合物などが挙げられる。

- 5  $R^1$ としては水素原子が好ましく、 $R^2$ としては水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基、さらに好ましくはメチル基などが用いられる。

$X$ としては好ましくは $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。)が、 $Y$ としては好ましくは $CH$ が用いられる。

$Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

- 10 上記式 (I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式 (I) 中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」の説明は、上記の可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」として説明したのと同様である。

上記したなかでも、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、(1) フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳

香族基、

- (2) 2-, 3-または4-ビフェニルなどのビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルまたは3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのナフチル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのベンゾフラニル置換オキサジアゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのベンズオキサゾリル置換オキサジアゾリル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルまたは3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのインドリル置換オキサジアゾリル、4-フェニルチアゾール-2-イルなどのフェニル置換チアゾリル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イルなどのベンゾフラニル置換チアゾリル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサゾリル、4-(2-チエニル)フェニルなどのチエニル置換フェニル、4-(3-ピリジル)フェニルなどのピリジル置換フェニル、4-(2-ナフチル)フェニルなどのナフチル置換フェニル、4, 4'-テルフェニルなどのテルフェニルなどの環集合芳香族基、
- (3) 2-, 3-または4-キノリルなどのキノリル、1-, 2-または3-インドリルなどのインドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

- 20  $Ar^1$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニルなどの単環式芳香族基など、2-キノリル、3-キノリルまたは4-キノリルなどのキノリルなどの縮合芳香族基がより好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

- $Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基などがより好ましい。
- 25

上記式(I)で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式(I)中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフェニ

- ル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ペータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として説明したのと同様である。

上記式 (I) で表される化合物中、 $R^1$ としては、水素原子が好ましい。

$R^2$ としては、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

- 15  $Ar^1$ としては、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が特に好ましい。
- 20  $Ar^2$ としては、置換基を有していてもよい単環式芳香族基が好ましく、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基
- 25 またはピリジル基が特に好ましく、3,4-ジメトキシフェニル基が最も好ましい。

A環としては、無置換のベンゼン環が好ましい。

Xとしては、 $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。) が好ましい。

Yとしては、CHが好ましい。

また、上記式 (I) で表される化合物中、特に、 $R^1$ が水素原子、 $R^2$ がメチル

基、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基、 $Ar^2$ が3, 4-ジメトキシフェニル基、A環が無置換のベンゼン環、Xが $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。)、YがCHである化合物が好ましく用いられる。

上記式 (I) で表わされる化合物 (以下、化合物 (I) と略称する場合がある)  
5 の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；  
10 ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

15 無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。  
20

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチ  
25

- ルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、  
5 ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カル  
10 ボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によ  
15 て化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物（I）の製造法について以下に述べる。

- 20 以下の製法説明は、化合物（I）のみならず、その塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物（I）と略称することもある。また、化合物（I）の製造において用いられる各化合物についても、例えば、化合物（I'）と略称した場合であっても、その塩も含むものとする。

- 25 化合物（I）は、公知の手段を用いて、例えば以下の製造法で示される方法などにより製造できる。

このようにして得られる化合物（I）は、反応混合物から公知の手段、例えば、溶媒抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

化合物 (I) は水和物であっても無水和物であってもよい。該水和物としては 1 水和物、0.5 水和物、2 水和物などがあげられる。

また、化合物 (I) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

- 5 本発明の化合物 (I) またはその塩が不斉炭素を有する場合、得られた光学活性体の混合物 (ラセミ体) は慣用の光学分割手段、例えば、光学活性酸 (例、カンファースルホン酸など) または光学活性塩基 (例、1-メチルペンジルアミンなど) との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー (例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど)、分別再結晶などの分離手段によってそれぞれ
- 10 それぞれの光学活性体に分割することができる。

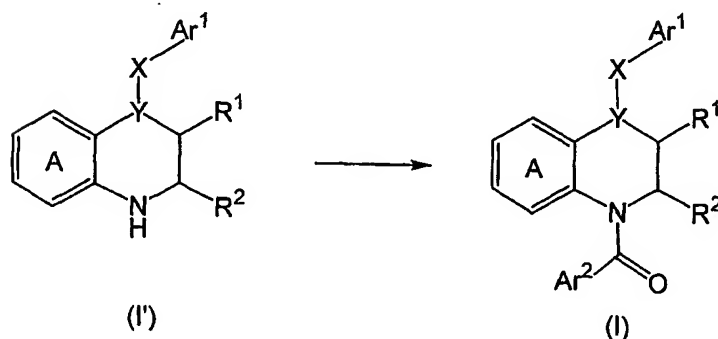
「室温」は通常 0 ないし 30℃を示す。

製造法に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。

以下に化合物 (I) の具体的な製造法を示す。

15 製造法 1

化合物 (I) は通常、下記の製造法 1 の方法にて製造可能である。化合物 (I') は公知の方法、例えば、Bulletin of the Chemical Society of Japan, 42 巻 2885-2894 頁 (1969) や Can. J. CHEM. 52 巻 (1974 年) 記載の方法あるいは該報告引用の方法により製造出来る。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

製造法 1 記載の反応はアミド化反応であり、脱水縮合剤を用いる方法とカルボンキシを一旦その反応性誘導体に変換後に縮合させる方法などにより行うことが

できる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物 (I') またはその塩、1 当量～5 当量の、式



- 5 [式中、 $\text{Ar}^2$  は前記と同義を表す。] で表わされる化合物、および 1 当量～2 当量の脱水縮合剤を不活性溶媒中、室温下、10 時間～24 時間反応させる。必要に応じ、1 当量～1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、および/または触媒量～5 当量の塩基 (例、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなど) を添加して反応を行ってもよい。
- 10 該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。中でも WSC が好ましい。

- 不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒 (好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒 (好ましくはジメチルホルムアミド (DMF))、ハロゲン化炭化水素系溶媒 (好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒 (好ましくはテトラヒドロフラン (THF)) などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。
- 15

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

- 化合物 (I'') の反応性誘導体および 1 当量～5 当量 (好ましくは 1 当量～3 当量) の化合物 (I') を不活性溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$  (好ましくは室温)、5 分間～40 時間 (好ましくは 1 時間～18 時間) 反応させる。必要に応じ、1 当量～10 当量、好ましくは 1 当量～3 当量の塩基を共存させて反応を行ってもよい。
- 20

- 化合物 (I'') の「反応性誘導体」としては、酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物 (例、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル-カルボン酸、 $\text{C}_{6-10}$  アリール-カルボン酸または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど) などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキルまたはハロゲン化されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシが 1 ないし 5 個挙げられる。「置換基を有していてもよいフェノール」
- 25

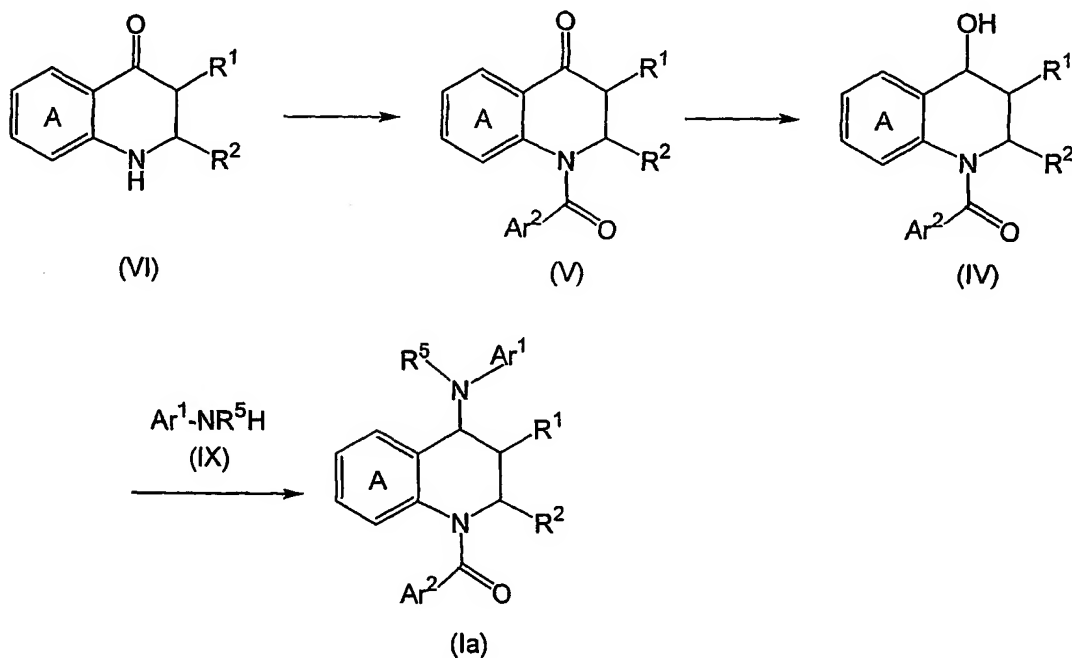
の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体として、酸ハライドが好ましい。

「塩基」として、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でも、ピリジン、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。中でも、ピリジン、THF、アセトニトリルなどがさらに好ましい。

#### 製造法 2

Xが $\text{NR}^5$ 、YがCHである化合物 (Ia) は、化合物 (IV) を例えば文献記載の方法(テトラヘドロンレターズ 38(15) 2673 (1997)) などにより、ヒドロキシ基を一旦反応性置換基に変換した後、塩基存在下、化合物 (IX) で置換して製造することができる。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]



反応性置換基としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「反応性置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

ハロゲン化反応は、例えば化合物(IV)と1ないし10当量のハロゲン化剤を、不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

該ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物；塩化水素酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、あるいはヨードトリメチルシランなどのシリルハロゲン化物が挙げられ、好ましくはヨードトリメチルシランが使用される。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

スルホニル化反応は、例えば化合物(IV)と1ないし5当量の対応するスルホニルハライドとを、塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、

N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

化合物 (IX) は市販のアニリン類、あるいは新実験化学講座 14 巻 (III)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法で合成されたアニリン類などが使用される。使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

塩基は、前記のものが使用されるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

本反応は不活性溶媒中で行なわれる。「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし50℃である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

化合物 (IV) は、化合物 (V) を不活性溶媒中、適当な還元剤で還元して製造することができる。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、有機酸系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、メタノール、エタノール、などが好ましい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどが用いられる。還元剤の使用量は、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

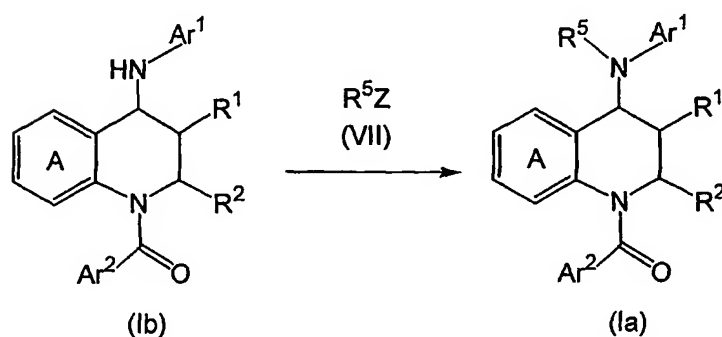
- 5 反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ないし  $50^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、通常 5 分間ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 12 時間である。

化合物 (V) は化合物 (VI) を製造法 1 と同様の方法でアシル化して製造することができる。

- 10 化合物 (VI) は公知の方法 (例えばバイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリーレターズ 9 1009 (1999) に記載の方法など) により製造することができる。

### 製造法 3

- 15 化合物 (Ia) は、製造法 1 ないし 2 で得られた化合物 (Ib) を不活性溶媒中、適当な塩基の存在下、化合物  $\text{R}^5\text{Z}$  (VII) [式中、Z は前記反応性置換基] と反応して製造することができる。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

反応性置換基としては、製造法 1 記載のものが使用されるが、好ましくはハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基などである。

- 20 「塩基」としては、前記と同様のものが用いられるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどである。

塩基の使用量は、好ましくは 1 ないし 10 当量である。

化合物 (VII) は例えば市販の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、あるいは新実験化学講座 14 巻 (I)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法などにより合成されたものが使用される。

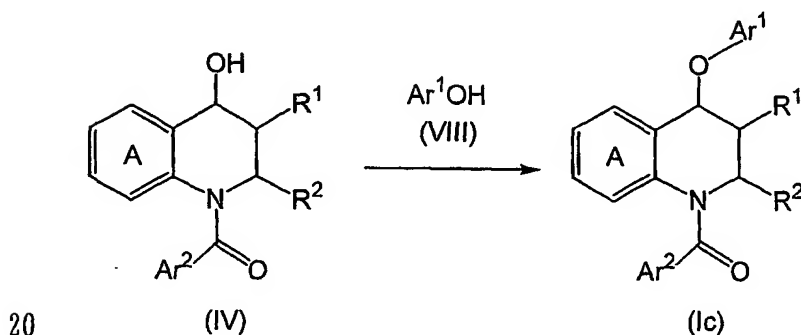
使用量は、好ましくは 1 ないし 20 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、DMSO、アセトンなどが好ましい。

反応温度は、通常約  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温ないし  $80^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 48 時間である。

#### 製造法 4

X が O、Y が CH である化合物 (Ic) は、製造法 2 で得られた化合物 (IV) と化合物 (VIII) を縮合反応に付して製造することができる。該縮合反応としては、例えば光延反応 (シンセシス 1 (1980) に記載の方法) などがある。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

化合物  $\text{Ar}^1\text{OH}$  は市販のフェノール類、あるいは新実験化学講座 14 巻 (I)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC

FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法で製

5 造されるフェノール類が使用される。

該光延反応では、化合物 (IV) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) の化合物 (VIII) とを、0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) のアゾジカルボン酸ジエステルとトリアリルホスフィンもしくはトリアルキルホスフィンの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

10 アゾジカルボン酸ジエステルとしては、好ましくはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどが使用される。

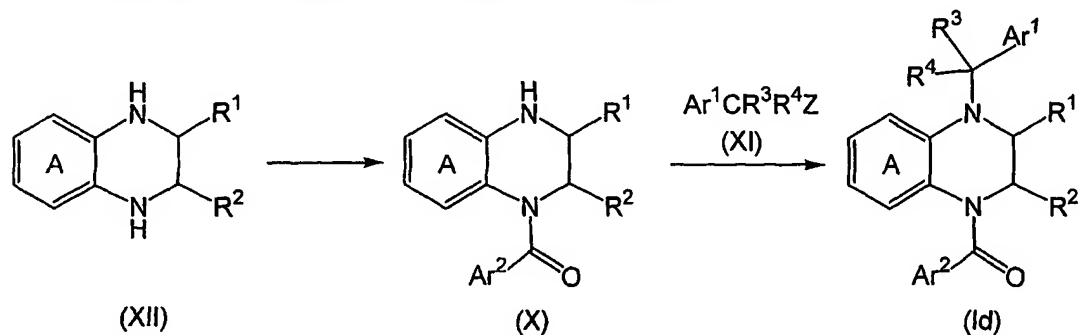
ホスフィン類は好ましくはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが使用される。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

20 製造法 5

X が  $\text{CR}^3\text{R}^4$ 、Y が N である化合物 (Id) は、化合物 (X) と化合物 (XI) [式中、Z は反応性置換基] から製造法 3 と同様にして、製造することができる。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

化合物(XI)は例えば市販の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、あるいは新実験化学講座 14 巻(1)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法により合成されたものが使用される。

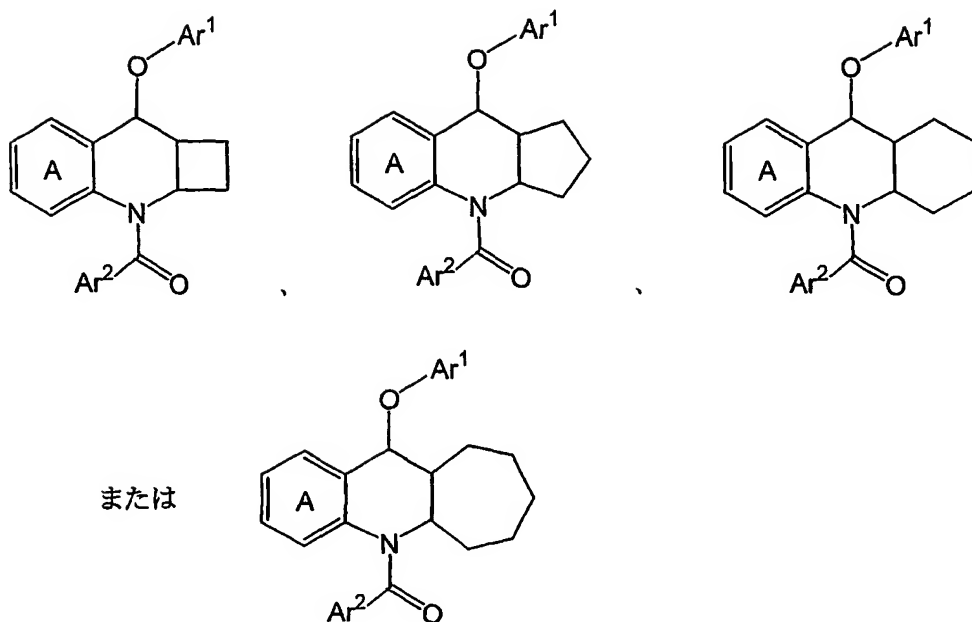
化合物(X)は化合物(XII)を製造法1と同様の方法でアシル化して製造することができる。化合物(X)は公知の方法(例えばジャーナル オブ ファーマーシューチカル プレタン 32(6) 2421 (1984))に記載の方法など)により製造することができる。

また、本発明では、上記式(II)で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグが用いられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基の「低級アルキル基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピルである。

上記式(II)で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式(II)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」として説明したのと同様である。

上記式(II)中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が結合して隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成したものとしては、式



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

で表わされる化合物などが挙げられる。

5  $R^1$ としては水素原子が好ましく、 $R^2$ としては水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基、さらに好ましくはメチル基などが用いられる。

$Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

上記式 (I I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式 (I I) 中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」の説明は、上記の可溶性ペータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」として説明したのと同様である。

上記したなかでも、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、  
15 (1) フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基、

(2) 2-, 3-または4-ビフェニリルなどのビフェニリル、3-(1-ナフ

チル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルまたは3-(2-ナフチル)  
- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのナフチル置換オキサジアゾリ  
ル、3-(2-ベンゾフラニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルな  
どのベンゾフラニル置換オキサジアゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサ  
5 ジアゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンズ  
オキサゾリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのベンズオキサ  
ゾリル置換オキサジアゾリル、3-(3-インドリル) - 1, 2, 4-オキサジ  
アゾール-2-イルまたは3-(2-インドリル) - 1, 2, 4-オキサジアゾ  
ール-2-イルなどのインドリル置換オキサジアゾリル、4-フェニルチアゾ  
10 ル-2-イルなどのフェニル置換チアゾリル、4-(2-ベンゾフラニル) チア  
ゾール-2-イルなどのベンゾフラニル置換チアゾリル、4-フェニル-1, 3  
-オキサゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサゾリル、4-(2-チエニ  
ル) フェニルなどのチエニル置換フェニル、4-(3-ピリジル) フェニルなど  
のピリジル置換フェニル、4-(2-ナフチル) フェニルなどのナフチル置換フ  
15 エニル、4, 4'-テルフェニルなどのテルフェニルなどの環集合芳香族基、  
(3) 2-, 3-または4-キノリルなどのキノリル、1-, 2-または3-イ  
ンドリルなどのインドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

$Ar^1$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニルなどの単環式芳香族基  
など、2-キノリル、3-キノリルまたは4-キノリルなどのキノリルなどの縮  
20 合芳香族基がより好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

$Ar^2$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニル、2-または3-チエ  
ニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-  
ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基などがより好ましい。

上記式(I I)で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにお  
25 いて、上記式(I I)中、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していても  
よい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有  
していてもよいフェニル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフ  
ェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置  
換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ペー



タ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として説明したのと同様である。

上記式 (I I) で表される化合物中、 $R^1$ としては、水素原子が好ましい。

10  $R^2$ としては、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

15  $Ar^1$ としては、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が特に好ましい。

20  $Ar^2$ としては、置換基を有していてもよい単環式芳香族基が好ましく、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基がより好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基が特に好ましく、3,4-ジメトキシフェニル基が最も好ましい。

A環としては、無置換のベンゼン環が好ましい。

25 また、上記式 (I I) で表される化合物中、特に、 $R^1$ が水素原子、 $R^2$ がメチル基、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基、 $Ar^2$ が3,4-ジメトキシフェニル基、A環が無置換のベンゼン環である化合物が好ましく用いられる。

上記式 (I I) で表わされる化合物 (以下、化合物 (I I) と略称する場合がある) の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、

有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；

5    ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

10    無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

15    塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物 (II) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (II) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (II) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (II) に変化する化合物をいう。化合物 (II) のプロドラッグとしては、化合物 (II) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物 (II) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物 (II) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物 (II) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピ

パロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など) ; 化合物 (II) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (II) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって化合物 (II) から製造することができる。

また、化合物 (II) は、同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (II) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物 (I I) の製造法について以下に述べる。

以下の製法説明は、化合物 (I I) のみならず、その塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物 (I I) と略称することもある。また、化合物 (I I) の製造において用いられる各化合物についても、例えば、化合物 (I I') と略称した場合であっても、その塩も含むものとする。

化合物 (I I) は、公知の手段を用いて、例えば以下の製造法で示される方法などにより製造できる。

このようにして得られる化合物 (I I) は、反応混合物から公知の手段、例えば、溶媒抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

化合物 (I I) は水和物であっても無水和物であってもよい。該水和物としては1水和物、0.5水和物、2水和物などがあげられる。

また、化合物 (I I) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

本発明の化合物 (I I) またはその塩が不斉炭素を有する場合、得られた光学

- 活性体の混合物（ラセミ体）は慣用の光学分割手段、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によってそれぞれの光学活性体に分割することができる。

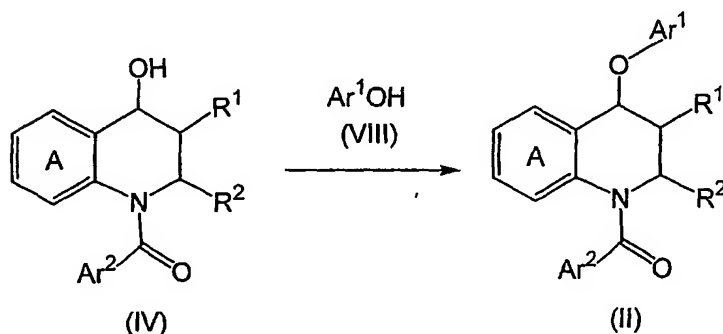
「室温」は通常0ないし30℃を示す。

製造法に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同義を示す。

以下に化合物（II）の具体的な製造法を示す。

#### 10 製造法6

化合物（II）は、上記製造法2で得られた化合物（IV）と化合物（VIII）を縮合反応に付して製造することができる。該縮合反応としては、例えば光延反応（シンセシス1（1980）に記載の方法）などがある。



- 15 [式中、各記号は前記と同義を表す。]

- 化合物  $\text{Ar}^1\text{OH}$  は市販のフェノール類、あるいは新実験化学講座14巻（I）、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミックプレス社（ACADEMIC PRESS, INC.）1989年刊；
- 20 コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法で製造されるフェノール類が使用される。

該光延反応では、化合物（IV）と0.5ないし5当量（好ましくは1ないし1.5当量）

の化合物 (VIII) とを、0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) のアゾジカルボン酸ジエステルとトリアリルホスフィンもしくはトリアルキルホスフィンの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。

アゾジカルボン酸ジエステルとしては、好ましくはアゾジカルボン酸ジメチル、  
5 アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどが使用される。ホスフィン類は好ましくはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが使用される。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶  
10 媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、THF、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

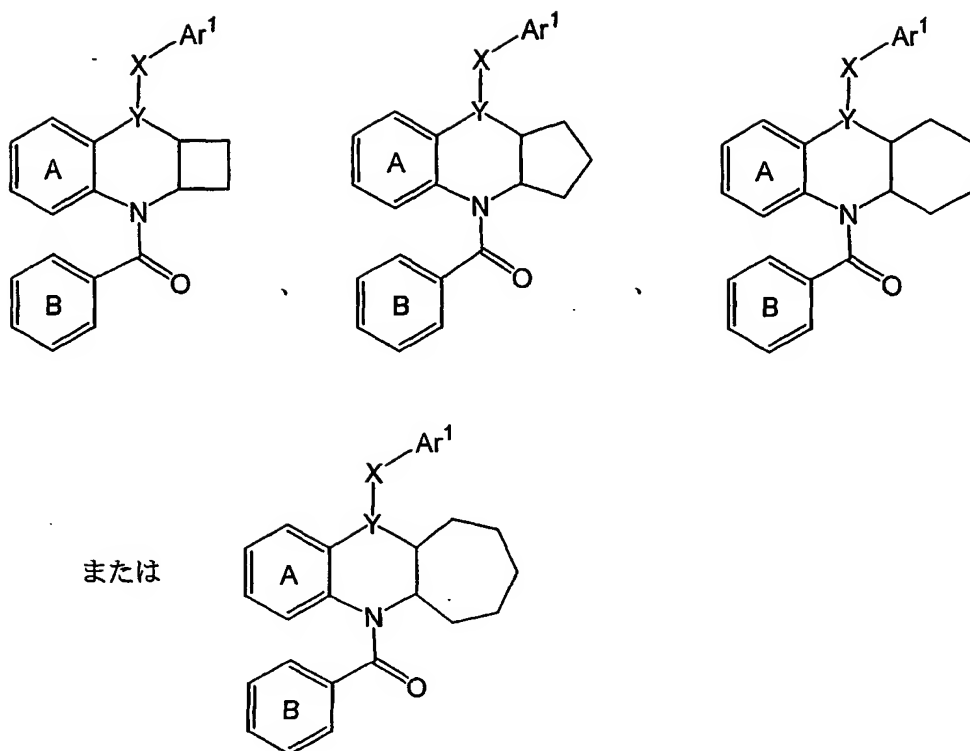
反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温である。反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 1 ないし 18 時間である。

また、本発明では、上記式 (I I I) で示される化合物もしくはその塩または  
15 そのプロドラッグが用いられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基の「低級アルキル基」としては、例えば、 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど) などが挙げられる。好ましくはメチル、  
20 エチル、プロピルである。

上記式 (I I I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式 (I I I) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ペー  
25 化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「置換基」として説明したのと同様である。

上記式 (I I I) 中、 $R^1$  および  $R^2$  が結合して隣接する炭素原子とともに 4 ないし 7 員環を形成したものとしては、式



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

で表わされる化合物などが挙げられる。

$R^1$ として好ましくは水素原子が、 $R^2$ として好ましくは水素原子または置換基  
 5 を有していてもよい低級アルキル基、より好ましくは $C_{1-6}$ アルキル基、さらに  
 好ましくはメチル基などが用いられる。

Xとしては好ましくは $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。)が、Yとしては好  
 ましくはCHが用いられる。

$Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

10 上記式 (I I I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグに  
 おいて、上記式 (I I I) 中、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳  
 香族基」の「芳香族基」の説明は、上記の可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質  
 分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩または  
 そのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有し  
 15 ていてもよい芳香族基」の「芳香族基」として説明したのと同様である。

上記したなかでも、 $Ar^1$ で示される芳香族基としては、例えば、

(1) フェニル、2-または3-チエニルなどのチエニル、2-または3-フリルなどのフリル、2-, 3-または4-ピリジルなどのピリジルなどの単環式芳香族基、

- (2) 2-, 3-または4-ビフェニリルなどのビフェニリル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルまたは3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのナフチル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのベンゾフラニル置換オキサジアゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサジアゾリル、3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのベンズオキサゾリル置換オキサジアゾリル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルまたは3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イルなどのインドリル置換オキサジアゾリル、4-フェニルチアゾール-2-イルなどのフェニル置換チアゾリル、4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イルなどのベンゾフラニル置換チアゾリル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イルなどのフェニル置換オキサゾリル、4-(2-チエニル)フェニルなどのチエニル置換フェニル、4-(3-ピリジル)フェニルなどのピリジル置換フェニル、4-(2-ナフチル)フェニルなどのナフチル置換フェニル、4, 4'-テルフェニリルなどのテルフェニリルなどの環集合芳香族基、
- (3) 2-, 3-または4-キノリルなどのキノリル、1-, 2-または3-インドリルなどのインドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

$Ar^1$ で示される芳香族基としては、例えば、フェニルなどの単環式芳香族基など、2-キノリル、3-キノリルまたは4-キノリルなどのキノリルなどの縮合芳香族基がより好ましく、特にフェニルが好ましく用いられる。

- 上記式 (I I I) で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグにおいて、上記式 (I I I) 中、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」の説明は、上記の可溶性ペータ・アミロイド前駆蛋白質分泌

促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの説明において、 $Ar^1$ および $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」、「置換基を有していてもよい単環式芳香族基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」、 $Ar^1$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基」、 $Ar^2$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基」およびA環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として説明したのと同様である。

上記式 (I I I) で表される化合物中、 $R^1$ としては、水素原子が好ましい。

10  $R^2$ としては、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

$Ar^1$ としては、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基がより  
15 好ましく、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が特に好ましい。

A環としては、無置換のベンゼン環が好ましい。

B環としては、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジ  
20 オキシ基で置換されていてもよいベンゼン環が好ましい。

Xとしては、 $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。) が好ましい。

Yとしては、CHが好ましい。

また、上記式 (I I I) で表される化合物中、特に、 $R^1$ が水素原子、 $R^2$ がメチル基、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基、A環が無置換のベンゼン環、Xが $NR^5$  ( $R^5$ は上記と同意義を示す。)、YがCH (ただし、XがNH、  
25 YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く) である化合物が好ましく用いられる。

上記式 (I I I) で表わされる化合物 (以下、化合物 (I I I) と略称する場合がある) の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基と



の塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；

5    ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

10    無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げ

15    げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物(III)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(III)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(III)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(III)に変化する化合物をいう。化合物(III)のプロドラッグとしては、化合物(III)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(III)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボ

20    ニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(III)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(III)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル

25

化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など) ; 化合物 (III) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (III) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって化合物 (III) から製造することができる。

また、化合物 (III) は、同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (III) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物 (III) の製造法について以下に述べる。

以下の製法説明は、化合物 (III) のみならず、その塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物 (III) と略称することもある。また、化合物 (III) の製造において用いられる各化合物についても、例えば、化合物 (III') と略称した場合であっても、その塩も含むものとする。

化合物 (III) は、公知の手段を用いて、例えば以下の製造法で示される方法などにより製造できる。

このようにして得られる化合物 (III) は、反応混合物から公知の手段、例えば、溶媒抽出、濃縮、中和、濾過、結晶化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶などによって目的物を高純度で反応溶液から単離・精製できる。

化合物 (III) は水和物であっても無水和物であってもよい。該水和物としては1水和物、0.5水和物、2水和物などがあげられる。

また、化合物 (III) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

本発明の化合物 (III) またはその塩が不斉炭素を有する場合、得られた光学活

性体の混合物（ラセミ体）は慣用の光学分割手段、例えば、光学活性酸（例、カンファースルホン酸など）または光学活性塩基（例、1-メチルベンジルアミンなど）との塩を生成させる方法や、各種クロマトグラフィー（例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど）、分別再結晶などの分離手段によって

5 それぞれの光学活性体に分割することができる。

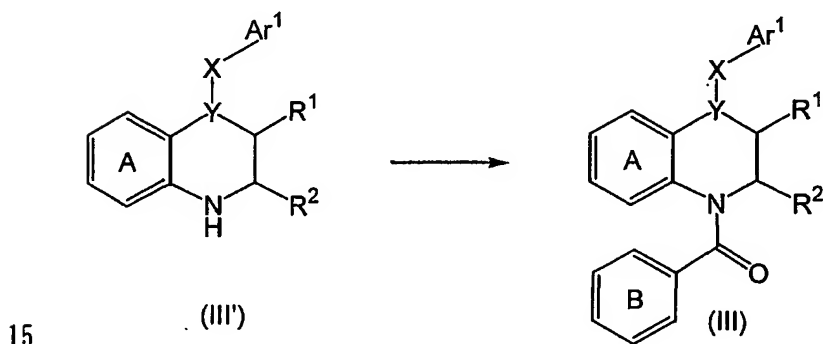
「室温」は通常0ないし30℃を示す。

製造法に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。

以下に化合物（III）の具体的な製造法を示す。

#### 10 製造法7

化合物(III)は通常、下記の製造法7の方法にて製造可能である。化合物(III')は公知の方法、例えば、Bulletin of the Chemical Society of Japan, 42 巻 2885-2894 頁(1969)や Can. J. CHEM. 52 巻(1974 年)記載の方法あるいは該報告引用の方法により製造出来る。

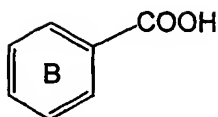


[式中、各記号は前記と同義を表す。]

製造法7記載の反応はアミド化反応であり、脱水縮合剤を用いる方法とカルボンキシを一旦その反応性誘導体に変換後に縮合させる方法などにより行うことができる。

#### 20 i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III')またはその塩、1当量～5当量の、式(III')



- [式中、B環は前記と同義を表す。] で表わされる化合物、および1当量～2当量の脱水縮合剤を不活性溶媒中、室温下、10時間～24時間反応させる。必要に応じ、1当量～1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、および/または
- 5 は触媒量～5当量の塩基(例、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなど)を添加して反応を行ってもよい。

該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)などが挙げられる。中でもWSCが好ましい。

- 10 不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはジメチルホルムアミド(DMF))、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはテトラヒドロフラン(THF))などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

- 15 化合物(III')の反応性誘導体および1当量～5当量(好ましくは1当量～3当量)の化合物(III')を不活性溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ (好ましくは室温)、5分間～40時間(好ましくは1時間～18時間)反応させる。必要に応じ、1当量～10当量、好ましくは1当量～3当量の塩基を共存させて反応を行ってもよい。

- 化合物(III')の「反応性誘導体」としては、酸ハライド(例、酸クロリド、酸
- 20 ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボン酸、 $\text{C}_{6-10}$ アリールカルボン酸または $\text{C}_{1-6}$ アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ニトロ、ハ
- 25 ロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルまたはハロゲン化されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシが1ないし5個挙げられる。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェ

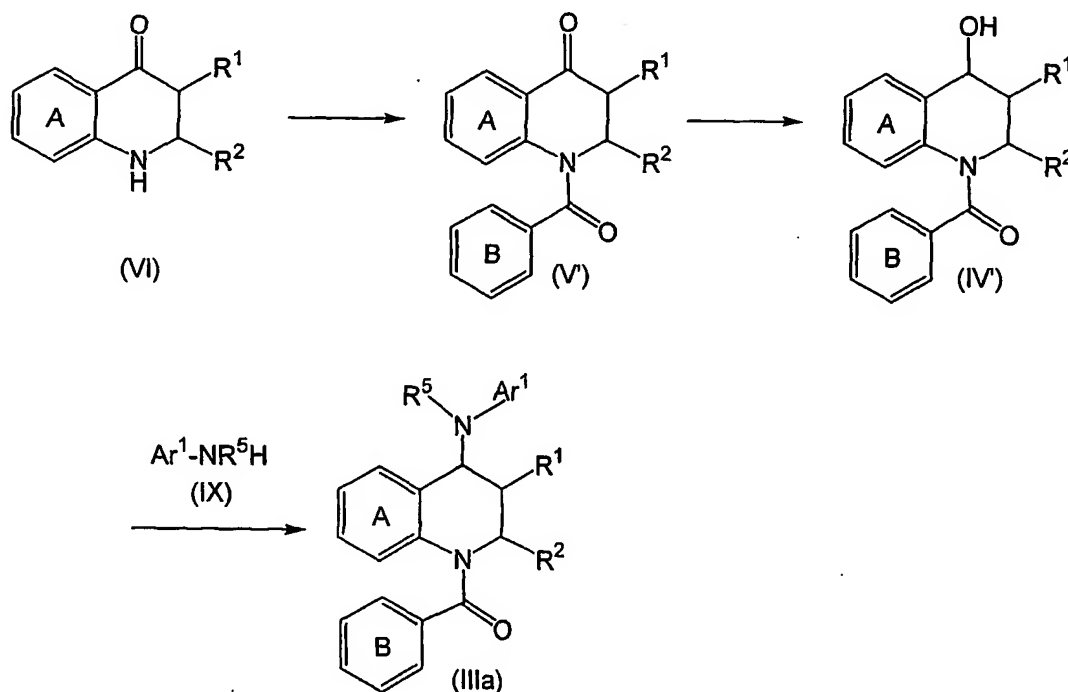
ノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体として、酸ハライドが好ましい。

「塩基」として、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でも、ピリジン、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。中でも、ピリジン、THF、アセトニトリルなどがさらに好ましい。

#### 製造法 8

Xが $\text{NR}^5$ 、YがCHである化合物(IIIa)は、化合物(IV')を例えば文献記載の方法(テトラヘドロンレターズ 38(15) 2673 (1997))などにより、ヒドロキシ基を一旦反応性置換基に変換した後、塩基存在下、化合物(IX)で置換して製造することができる。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

反応性置換基としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

該「反応性置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

ハロゲン化反応は、例えば化合物(IV')と1ないし10当量のハロゲン化剤を、不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

該ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、チオニルプロミド、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物；塩化水素酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、あるいはヨードトリメチルシランなどのシリルハロゲン化物が挙げられ、好ましくはヨードトリメチルシランが使用される。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ ないし $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

スルホニル化反応は、例えば化合物(IV')と1ないし5当量の対応するスルホニルハライドとを、塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより行われる。

塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、

N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし100℃である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

化合物(IX)は市販のアニリン類、あるいは新実験化学講座14巻(III)、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法で合成されたアニリン類などが使用される。使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

塩基は、前記のものが使用されるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸バリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、好ましくは1ないし10当量である。

本反応は不活性溶媒中で行なわれる。「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる

反応温度は-20℃ないし200℃、好ましくは0℃ないし50℃である。反応時間は0.1時間ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

化合物(IV')は、化合物(V')を不活性溶媒中、適当な還元剤で還元して製造することができる。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、有機酸系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、メタノール、エタノール、などが好ましい。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどが用いられる。還元剤の使用量は、通常 1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

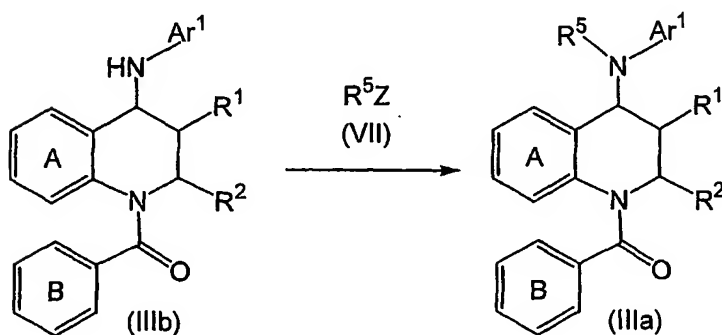
- 5 反応温度は、通常  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ないし  $50^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、通常 5 分間ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 12 時間である。

化合物 (V') は化合物 (VI) を製造法 1 と同様の方法でアシル化して製造することができる。

- 10 化合物 (VI) は公知の方法 (例えばバイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリーレターズ 9 1009 (1999) に記載の方法など) により製造することができる。

#### 製造法 9

- 15 化合物 (IIIa) は、製造法 7 ないし 8 で得られた化合物 (IIIb) を不活性溶媒中、適当な塩基の存在下、化合物  $\text{R}^5\text{Z}$  (VII) [式中、Z は前記反応性置換基] と反応して製造することができる。



[式中、各記号は前記と同義を表す。]

反応性置換基としては、製造法 7 記載のものが使用されるが、好ましくはハロゲン原子、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基などである。

- 20 「塩基」としては、前記と同様のものが用いられるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどである。

塩基の使用量は、好ましくは 1 ないし 10 当量である。



化合物 (VII) は例えば市販の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、あるいは新実験化学講座 14 巻 (I)、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法などにより合成されたものが使用される。

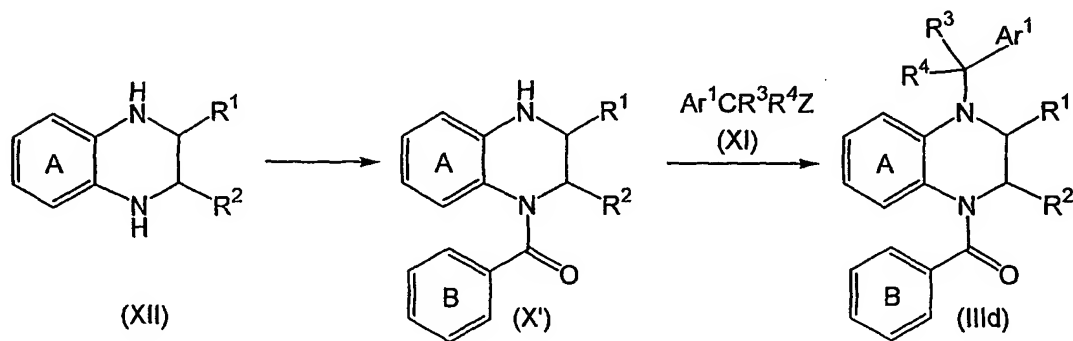
使用量は、好ましくは 1 ないし 20 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、DMSO、アセトンなどが好ましい。

反応温度は、通常約  $-20^{\circ}\text{C}$  ないし  $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温ないし  $80^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、例えば約 0.5 時間ないし 48 時間である。

#### 製造法 10

X が  $\text{CR}^3\text{R}^4$ 、Y が N である化合物 (IIId) は、化合物 (X') と化合物 (XI) [式中、Z は反応性置換基] から製造法 9 と同様にして、製造することができる。



20

[式中、各記号は前記と同義を表す。]

化合物 (XI) は例えば市販の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、あるいは新実験化学講座 14 巻 (1)、オーガニック ファンクショナル グループ

ブ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH

- 5 Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法により合成されたものが使用される。

化合物 (X') は化合物 (XII) を製造法 1 と同様の方法でアシル化して製造することができる。化合物 (XII) は公知の方法 (例えばジャーナル オブ ファーマーシューチカル プレタン 32(6) 2421 (1984) ) に記載の方法など) により製造することができる。

- 10 以上説明した本発明の化合物 (以下、本発明化合物ともいう) 若しくはその塩またはそのプロドラッグは、優れた可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用を有し、かつ毒性が低く、ヒトおよび哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、サル、チンパンジーなど) に対する安全な可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進剤として使用
- 15 することができ、アポトーシス阻害剤、神経機能障害改善剤として使用することができる

- したがって、本発明化合物若しくはその塩またはそのプロドラッグは、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチー (好ましくは、糖尿病性ニューロパチー等) 等の神経変性疾患、脳血管性痴呆、脳血管障害時の
- 20 神経細胞障害に対する予防・治療薬として、ヒトおよび哺乳動物に対して安全に使用できる。

- 本発明化合物若しくはその塩またはそのプロドラッグを医薬として用いる場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与剤 (例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤 (ソフトカプセル、
- 25 マイクロカプセルを含む) 、シロップ剤など) 、非経口投与剤 (例、注射剤、外用剤 (例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など) 、坐剤 (例、直腸坐剤、膣坐剤など) 、ペレットなど) の医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる公知の方

法を適用することにより製造することができる。製剤中の本発明化合物の配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与剤においては約10ないし95重量%が好ましく、例えば前記した非経口投与剤では約0.001ないし95重量%が好ましい。

- 5      例えば注射剤は、本発明化合物を可溶化剤（例、 $\beta$ -シクロデキストリン類など）、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、
- 10    ソルビトール、ブドウ糖など）などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油（例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油など）、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することもできる。

- 経口投与製剤は、本発明化合物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを適宜添加して圧縮成形し、
- 15    次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のための公知の方法でのコーティングなどを施すことにより製造することもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド（ローム社製、西ドイツ、
- 20    メタアクリル酸、アクリル酸共重合）、色素（例、酸化チタン、ベンガラなど）などが適宜用いられる。

本発明化合物は、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。

例えば、固状の外用剤は、本発明化合物をそのまま、あるいは賦形剤（例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合し、粉状の組成物とすることにより製造されることもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造されることもできる。

また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1 gあたり本発明化合物を通常約0.1乃至約100 mg含有する軟膏剤として、用いることもできる。

本発明化合物は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド（例、カカオ脂、ウィテップゾール類（ダイナマイトノーベル社製）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール酸（ダイナマイトノーベル社製）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

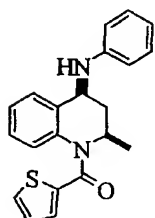
本発明化合物またはその塩の投与量は、対象疾患、対象のヒトまたは哺乳動物、症状、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、アルツハイマー病の治療において経口投与の場合、ヒトまたは哺乳動物60 kg体重あたり、通常、本発明化合物またはその塩として約0.1ないし100mg、好ましくは約0.1ないし50mg、より好ましくは約1ないし50mg、なかでも約2.5ないし50mgであり、これを1日1~3回に分けて投与する。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与してもよい場合もある。

# 実施例

以下、本発明をさらに詳しく説明するために実施例および実験例を記載するが、本発明はこれら実施例、実験例により限定されるものではない。

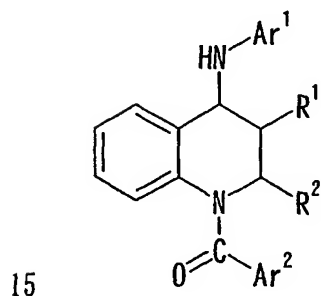
## 5 実施例 1

cis-(4-アニリノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)(2-チエニル)メタノン



- 10 cis-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリニル)-N-フェニルアミン (0.66 g) の THF (20 ml) 溶液に氷冷下、酸クロリド (0.42 g) を滴下し、さらにトリエチルアミン (0.5 ml) を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、乾燥後、濃縮した。残さを IPE から再結晶し、標題化合物 (0.7 g) を得た。

同様の方法にて、実施例化合物 1-2 から 1-5 を合成した。



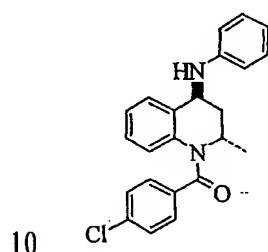
実施例 番号	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	立体化学	融点 (°C)	再結晶 溶媒
1-1	Ph	2-thienyl	H	Me	cis	172-173	IPE
20 1-2	Ph	2-furyl	H	Me	cis	128-129	IPE

1-3	Ph	3,4-dimethoxyphenyl	H	Me	cis	110-111	IPE
1-4	Ph	2-benzothieryl	H	Me	cis	122-123	IPE
1-5	Ph	3,5-dimethoxyphenyl	H	Me	cis	202-203	Hex/EtOAc

- 5 IPE はイソプロピルエーテルを示し、Hex はヘキサンを示し、EtOAc は酢酸エチルを示し、立体化学は  $\text{NHAr}^1$  と  $\text{R}^2$  の立体化学を示す。

#### 実施例 2

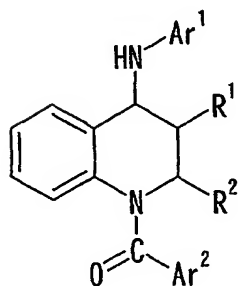
(4-アニリノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル) (4-クロロフェニル) メタノン



trans-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリニル)-N-フェニルアミン (0.46g) のピリジン溶液 (15ml) に氷冷下、p-クロロベンゾイルクロリド (0.35g) を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後濃縮した。

残さを IPE/酢酸エチルから再結晶し、標題化合物 (0.4g) を得た。

- 15 同様の方法にて、実施例化合物 2-2 から 2-9 を合成した。



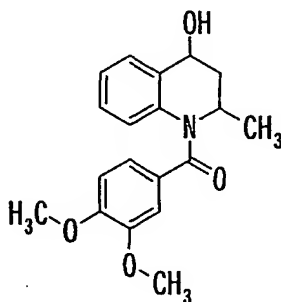
実施例 番号	$\text{Ar}^1$	$\text{Ar}^2$	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	立体化学	融点 (°C)	再結晶 溶媒
20 2-1	Ph	4-chlorophenyl	H	Me	trans	173-175	IPE/EtOAc

	2-2	Ph	2-furyl	H	Me	trans	122-123	IPE
	2-3	Ph	2-thienyl	H	Me	trans	138-139	Hex/EtOAc
	2-4	Ph	3,4-dimethoxyphenyl	H	Me	trans	208-209	Hex/THF
	2-5	Ph	3,5-dimethoxyphenyl	H	Me	trans	166-167	IPE/EtOAc
5	2-6	Ph	4-bromophenyl	H	Me	trans	170-171	IPE/EtOAc
	2-7	Ph	3-methoxyphenyl	H	Me	trans	156-157	IPE/EtOAc
	2-8	Ph	1-methylindol-2-yl	H	Me	trans	194-195	Hex/EtOAc
	2-9	Ph	isooxazol-5-yl	H	Me	trans	82-83	Hex/EtOAc

- 10 IPE はイソプロピルエーテルを示し、Hex はヘキサンを示し、EtOAc は酢酸エチルを示し、立体化学は  $\text{NHR}^1$  と  $\text{R}^2$  の立体化学を示す。

#### 参考例 1

- シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール
- 15 ノール



- 1) 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン  
文献既知の方法（バイオオーガニック アンド メディシナルケミストリーレタ  
ーズ 9 1009 (1999)）で合成した 2-メチル 2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノ  
20 ノロン 1.19g (7.38mmol) をピリジン 15ml に溶解し、3,4-ジメトキシベンゾイルクロ  
リド 1.63g (8.12mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢  
酸エチルと水を加え抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残査をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1/2）に付し、溶出物を  
酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、目的物であるシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾ

イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-4 (1H)-キノリノン 1.57g (収率 65%) を白色結晶として得た。

元素分析値  $C_{19}H_{19}NO_4$  として

計算値 : C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31

5 実験値 : C, 70.18; H, 5.86; N, 4.46

2) シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

1) で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-4 (1H)-キノリノン 4.65g

10 (14.3mmol) を、メタノール 40ml と THF 80ml の混合溶液に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 540mg (14.3mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残査を THF-ヘキサンから再結晶し、目的物であるシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 3.84g (収率 82%) を白色結晶として得た。

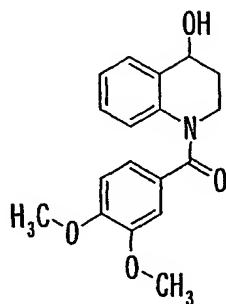
15 元素分析値  $C_{19}H_{21}NO_4$  として

計算値 : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28

実験値 : C, 69.88; H, 6.51; N, 4.18

## 参考例 2

20 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール



1) 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4 (1H)-キノリノン

2,3-ジヒドロ-4 (1H)-キノロン 2.60g (16.54mmol) から参考例 1-1) と同様にして、  
1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ 4 (1H)-キノリノン 4.42g (収率



86%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.90 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.35 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.03-7.29 (4H, m), 8.01 (1H, dd,  $J=1.2\text{Hz}$ , 7.8Hz)。

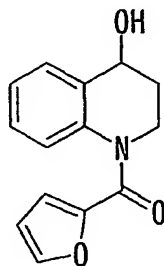
5 2) 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

1) で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 2.00g (14.3mmol) から 参考例 1-2) と同様にして 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 1.54g (収率 77%) を白色結晶として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.05-2.13 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.09-4.20 (1H, m), 4.89-4.90 (1H, m), 6.74 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.96-7.12 (4H, m), 7.45 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )。

15 参考例 3

1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール



1) 1-(2-フロイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン

2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノロン 2.00g (12.7mmol)、2-フロイルクロリド 3.32g (0.025mmol) から 参考例 1-1) と同様にして、1-(2-フロイル)-2,3-ジヒドロ 4(1H)-キノリノン 2.90g (収率 95%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.88 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.37 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.48-6.50 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 8.04 (1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ , 7.8Hz)。

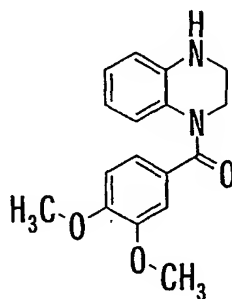
25 2) 1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

1) で得られた 1-(2-フロイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン  
1.00g (4.14mmol) から 参考例 1-2) と同様にして 1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テ  
ラヒドロ-4-キノリノール 0.90g (収率 89%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.04-2.11 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m),  
5 4.17-4.26 (1H, m), 4.86-4.88 (1H, m), 6.42-6.44 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz),  
7.04-7.17 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.46-7.49 (1H, m)。

#### 参考例 4

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン



10

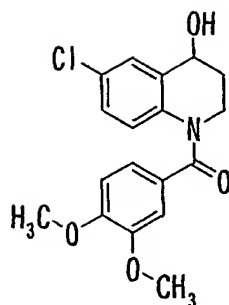
文献既知の方法 (ジャーナル オブ ファーマーシューチカル プレタン 32 (6)  
2421 (1984)) により合成したテトラヒドロキノキサリン 660mg (4.92mmol) をピ  
リジン (20ml) に溶解し、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド 987mg (4.92mmol) を  
加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル、水を加えて抽出し  
15 た。有機層を乾燥後濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶  
媒 : 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に付し、溶出物を酢酸エチル-ヘキサンより再  
結晶し、目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノ  
キサリン 780mg (収率 53%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.55-3.60 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.97-4.01 (2H,  
20 m), 4.06 (1H, brs), 6.36-6.41 (1H, m), 6.58-6.61 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=8.4Hz),  
6.84-6.90 (1H, m), 7.02-7.07 (2H, m)。

#### 参考例 5

6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

ル



1) 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン

- 5 6-クロロ-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノロン 3.00 (16.5mmol) から参考例 1-1) と同様に、6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 5.80g (収率 100%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.89 (2H, t, J=6.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6.6Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.11 (1H, d, J=1.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.97 (1H, d, J=1.8Hz)。

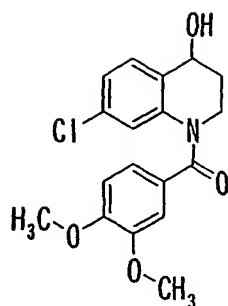
2) 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

- 1) で得られた 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 5.00g (14.5mmol) から 参考例 1-2) と同様にして 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 4.50g (収率 89%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.01-2.09 (1H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 3.73-3.81 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=8.4Hz), 6.85 (1H, d, J=9.0Hz), 6.92-7.03 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=2.7Hz)。

#### 参考例 6

7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール



1) 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン

7-クロロ-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノロン 2.00g (11.0mmol) から参考例 1-1) と同様に  
 5 様にして、7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノ  
 リノン 3.50g (収率 92%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.86 (2H, t, J=6.3Hz), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.31 (2H, t, J=6.3Hz), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz), 7.03-7.14 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=8.4Hz)

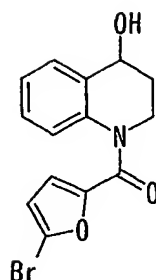
2) 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリ  
 10 ノール

1) で得られた 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 3.00g (8.70mmol) から 参考例 1-2) と同様に、7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 2.20g (収率 73%) を淡黄色結晶として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.01-2.09 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.4Hz), 6.99-7.09 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=7.8Hz)

#### 参考例 7

20 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール



1) 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン

2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノロン 1.00g (6.8mmol)、5-ブロモ-2-フロイルクロリド

1.42g (6.8mmol) から参考例 1-1) と同様にして、1-(5-ブロモ-2-フロイル)-2,3-

5 ジヒドロ 4(1H)-キノリノン 1.00g (収率 46%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.88 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.23-7.28 (2H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 8.03 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{Hz}$ )

2) 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール

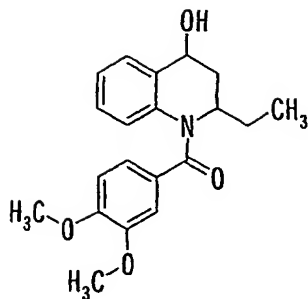
10 1) で得られた 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 900mg (2.8mmol) から 参考例 1-2) と同様にして 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 0.81g (収率 90%) を無色油状物として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.10 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 6.36 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.09-7.21 (3H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m)

#### 参考例 8

シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリ

20 ノール



1) 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン  
2-エチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノリノン 401mg (2.29mmol) から参考例 1-1) と  
同様に、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-キノ  
リノン 565mg (収率 73%) を白色結晶として得た。

融点: 157-158 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 340.2 [M+H<sup>+</sup>]

2) シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノ  
リノール

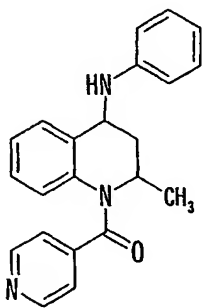
1) で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-4(1H)-  
キノリノン 520mg (1.53mmol) から 参考例 1-2) と同様にシス-1-(3,4-ジメ  
トキシベンゾイル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 447mg (収  
率 86%) を白色結晶として得た。

融点: 168-169 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

15

### 実施例 3

シス-1-イソニコチノイル-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノ  
リナミン



イソニコチン酸 500mg (2.10mmol)、DMF (0.1ml) を THF (10ml) に溶解し、氷冷下、オキサリルクロリド 0.55ml (6.3mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、濃縮し、残渣にシス-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 500mg (2.10mmol) のピリジン溶液 (20ml) を氷冷下で加えた。室温で一晩攪拌後、  
 5 反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に付し、溶出物を THF-ヘキサンより再結晶し、目的物であるシス-1-イソニコチノイル-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 178mg (収率 24%) を白色結晶として得た。

10 元素分析値  $C_{22}H_{21}N_3O \cdot 0.25H_2O$  として

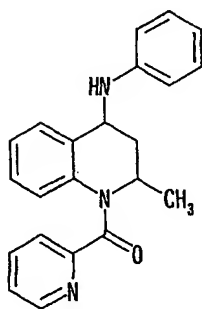
計算値：C, 75.95; H, 6.23; N, 12.08

実験値：C, 76.12; H, 6.15; N, 12.23

融点： 210 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

#### 15 実施例 4

シス-2-メチル-N-フェニル-1-(2-ピリジニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



シス-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 500mg (2.1  
 20 mmol) をピリジン溶液 (20ml) に溶解し、氷冷下、ピコリノイルクロリド塩酸塩 411mg (2.31 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に付し、溶出物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、目的物であるシス-2-メチル-N-フェニル-1-(2-ピリジニルカルボニル)-1, 2, 3, 4-

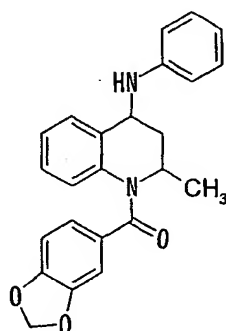
トラヒドロ-4-キノリナミン 134mg (収率 19%) を白色結晶として得た。

融点: 157 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 343.1 [M+H<sup>+</sup>]

## 5 実施例 5

シス-1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルカルボニル)-2-メチル-N-フェニル  
-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



シス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
10 500mg (2.1mmol)、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド 453.5mg (2.73mmol)  
から実施例 4 と同様にして目的物であるシス-1-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イ  
ルカルボニル)-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
537mg (収率 66%) を白色結晶として得た。

融点: 175 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

15 元素分析値  $C_{24}H_{22}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$  として

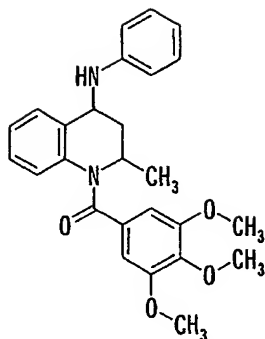
計算値: C, 72.89; H, 5.86; N, 7.08

実験値: C, 73.07; H, 6.01; N, 7.04

## 実施例 6

20 シス-2-メチル-N-フェニル-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラ  
ヒドロ-4-キノリナミン





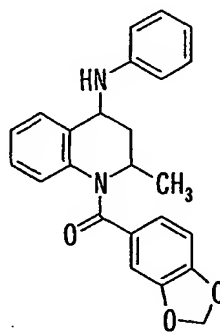
シス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
800mg (3.36mmol)、3,4,5-トリメトキシ安息香酸 898mg (4.23mmol) から実施例 3 と  
同様に、目的物であるシス-2-メチル-N-フェニル-1-(3,4,5-トリメトキシベ  
ンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 1.07g (収率 74%) を白色結晶  
として得た。

融点： 300 °C 以上 (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 433.2 [M+H<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 7

トランス-1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルカルボニル)-2-メチル-N-フェニ  
ル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



トランス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
800mg (3.36mmol)、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド 726mg (4.37mmol) か  
ら実施例 4 と同様に、目的物であるトランス-1-(1,3-ベンゾジオキソール  
-5-イルカルボニル)-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミ

ン 637mg (収率 49%) を白色結晶として得た。

融点: 175 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチルーヘキサン)

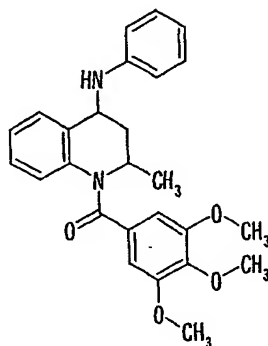
元素分析値  $C_{24}H_{22}N_2O_3$  として

計算値: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25

5 実験値: C, 74.49; H, 5.62; N, 7.36

#### 実施例 8

トランス-2-メチル-N-フェニル-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



10

トランス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 800mg (3.36mmol)、3,4,5-トリメトキシ安息香酸 898mg (4.23mmol) から実施例 3 と同様に、目的物であるトランス-2-メチル-N-フェニル-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 745mg (収率 51%) を白色

15 結晶として得た。

融点: 205 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチルーヘキサン)

元素分析値  $C_{28}H_{28}N_2O_4$  として

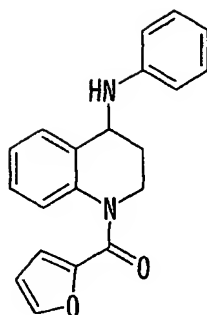
計算値: C, 72.20; H, 6.53; N, 6.48

実験値: C, 72.28; H, 6.68; N, 6.65

20

#### 実施例 9

1-(2-フロイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

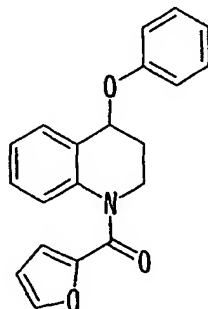


参考例 3 で得られた 1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール  
200mg (0.82mmol) をクロロホルム (10ml) に溶解し、氷冷下ヨードトリメチルシラン  
576mg (2.88mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に THF (10ml) を  
5 加え、アニリン 153mg (1.64mmol)、炭酸バリウム 324mg (1.64mmol) を加えて室温で  
48 時間攪拌した。不溶物をろ去後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) に付し、目的物である 1-(2-  
フロイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 120mg (収率 46%)  
を無色油状物として得た。

10 FABMS (pos) 318.1 [M<sup>+</sup>]

#### 実施例 10

1-(2-フロイル)-4-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン



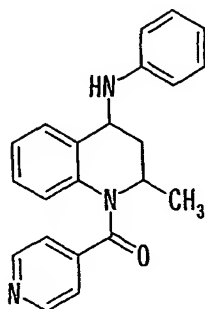
15 参考例 3 で得られた 1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール  
200mg (0.82mmol)、フェノール 77mg (0.82mmol)、トリフェニルホスフィン  
216mg (0.82mmol) を THF (5ml) に溶解し、アゾジカルボン酸 ジエチル  
143mg (0.82mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をアル  
ミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=2/8) に付し、

目的物である 1-(2-フロイル)-4-フェノキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン  
72mg (収率 27%) を無色油状物として得た。

FABMS (pos) 320.1 [M+H<sup>+</sup>]

## 5 実施例 1 1

トランス-1-イソニコチノイル-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
キノリナミン



- イソニコチン酸 284mg (2.31mmol)、DMF (0.1ml) を THF (10ml) に溶解し、氷冷下、  
10 オキサリルクロリド 0.88ml (10.1mmol) を滴下した。室温で1時間攪拌後、濃縮し、  
残査に THF (15ml) を加え溶解し、トリエチルアミン (15ml)、トランス-2-メチル-N-  
フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 500mg (2.1mmol) を加え、室温で  
一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥後濃縮した。残査をシ  
15 リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/1) に  
付し、溶出物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、目的物であるシス-1-イソニ  
コチノイル-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 284mg  
(収率 25%) を白色結晶として得た。

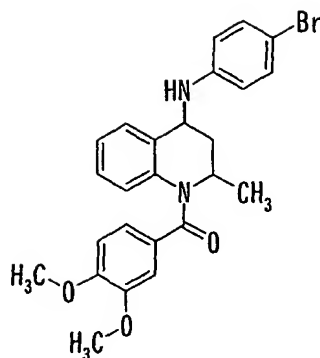
融点: 121 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 344.1 [M+H<sup>+</sup>]

20

## 実施例 1 2

N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テト  
ラヒドロ-4-キノリナミン



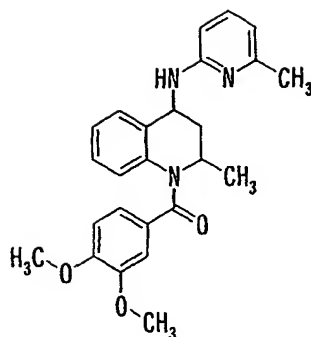
- 参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 200mg (0.61mmol) をクロロホルム (10ml) に溶解し、氷冷下ヨードトリメチルシラン 427mg (2.14mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に THF (10ml) を加え溶解し、パラプロモアニリン 315mg (1.83mmol)、炭酸バリウム 241mg (1.22mmol) を加え室温で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1/3）に付し、溶出物をジエチルエーテル－ヘキサンより再結晶し、目的物である N-(4-プロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 80mg (収率 27%) を白色結晶として得た。
- (シス-トランス＝1 : 6)

融点： 173-175 °C （結晶化溶媒：ジエチルエーテル－ヘキサン）

FABMS (pos) 480.1 [M+H<sup>+</sup>]

### 15 実施例 13

トランス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-N-(6-メチル-2-ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



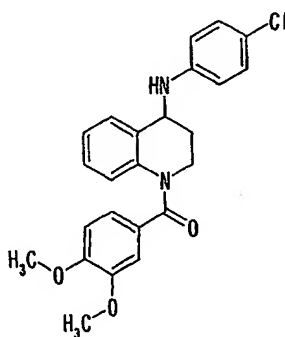
- 参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 200mg (0.61mmol)、2-アミノ-6-メチルピリジン 198mg (1.83mmol) から実施例 1 2 と同様にして目的物であるトランス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-N-(6-メチル-2-ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 20mg (収率 8%) を白色結晶として得た。

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 418.2 [M+H<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 1 4

N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.96mmol)、4-クロロアニリン 367mg (2.88mmol) から実施例 1 2 と同様にして目的物である N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 174mg (収率 43%) を白色結晶とし

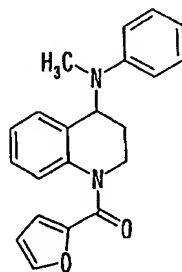
て得た。

融点： 131 °C （結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）

FABMS (pos) 445.1 [M+H<sup>+</sup>]

## 5 实施例 15

1-(2-フロイル)-N-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

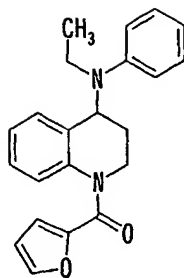


参考例 3 で得られた 1-(2-フロイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール  
122mg (0.50mmol) をクロロホルム (10ml) に溶解し、氷冷下ヨードトリメチルシラン  
350mg (1.75mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に THF (10ml) を  
加え、N-メチルアニリン 429mg (2.00mmol)、炭酸バリウム 197mg (1.00mmol) を加えて  
室温で 30 時間攪拌した。不溶物をろ去後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=3/7) に付し、目的物である  
1-(2-フロイル)-N-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
110mg (収率 66%) を無色油状物として得た。

FABMS (pos) 333. 2 [M+H<sup>+</sup>]

### 实施例 16

1-(2-フロイル)- N-エチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

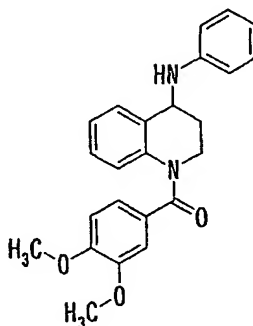


参考例 3 で得られた 1-(2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール  
300mg (1.23mmol) と N-エチルアニリン 447mg (3.69mmol) から実施例 15 と同様の  
方法で、目的物である 1-(2-フロイル)-N-エチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒ  
5 ドロ-4-キノリナミン 240mg (収率 56%) を無色油状物として得た。

FABMS (pos) 347.2 [M+H<sup>+</sup>]

#### 実施例 17

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナ  
10 ミン



参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
キノリノール 300mg (0.96mmol) とアニリン 267mg (2.87mmol) から実施例 12 と同様の  
方法で、目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-フェニル-1,2,3,4-  
15 テトラヒドロ-4-キノリナミン 260mg (収率 70%) を白色結晶として得た。

融点: 155-6 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル-ヘキサン)

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

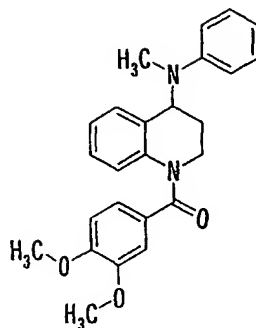
計算値: C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21



実験値 : C, 73.71; H, 6.21; N, 7.21

実施例 18

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ  
5 -4-キノリナミン



参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
キノリノール 300mg (0.96mmol) と N-メチルアニリン 308mg (2.87mmol) から実施例  
12 と同様の方法で、目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-N-  
10 フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 250mg (収率 65%) を白色結晶  
として得た。

融点 : 143-4 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

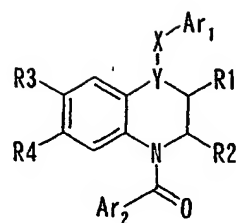
元素分析値  $C_{25}H_{26}N_2O_3$  として

計算値 : C, 74.60; H, 6.51; N, 6.96

15 実験値 : C, 74.32; H, 6.52; N, 6.80

実施例 3 ~ 18 までの表題化合物について表 1 にまとめた。ただし、立体化学  
は  $XAr^1$  と  $R^2$  の立体化学を示す。

表 1

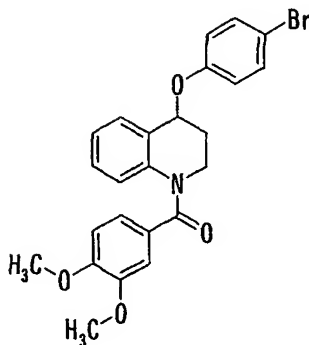


R1=R3=R4=H

実施例	Ar1	Ar2	X	Y	R2	stereo chemistry
3			NH	CH	Me	cis
4			NH	CH	Me	cis
5			NH	CH	Me	cis
6			NH	CH	Me	cis
7			NH	CH	Me	trans
8			NH	CH	Me	trans
9			NH	CH	H	
10			O	CH	H	
11			NH	CH	Me	trans
12			NH	CH	Me	cis/trans =1/6
13			NH	CH	Me	trans
14			NH	CH	H	
15			NMe	CH	H	
16			NEt	CH	H	
17			NH	CH	H	
18			NMe	CH	H	

## 実施例 19

4-(4-ブロモフェノキシ)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 5 参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 250mg (0.80mmol) と 4-ブロモフェノール 138mg (0.80mmol) から実施例 10 と同様の方法で、目的物である 4-(4-ブロモフェノキシ)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 248mg (収率 66%) を白色粉末として得た。

- 10 融点： 56-7 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

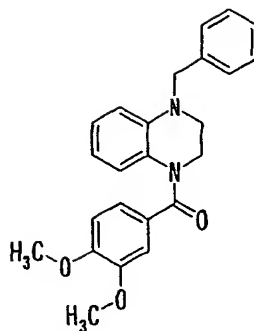
元素分析値  $C_{24}H_{22}NO_4Br$  として

計算値：C, 61.55; H, 4.73; N, 2.99

実験値：C, 61.66; H, 4.90; N, 2.92

- 15 実施例 20

1-ベンジル-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン



- 参考例 4 で合成した 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン 200mg (0.67mmol) を DMF (10ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム 54mg (1.34mmol) を加え、60℃で 20 分間攪拌した。ベンジルブロミド 344mg (2.01mmol) を加え 2 時間攪拌後、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝3/7）に付し、溶出物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、目的物である 1-ベンジル-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン 182mg（収率 70%）を白色結晶として得た。

- 10 融点： 111-2 °C （結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル）

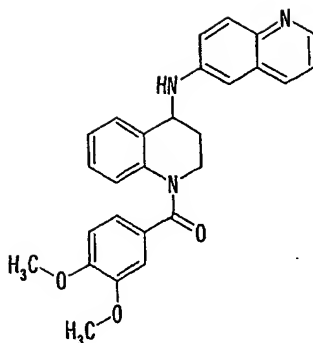
元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_3$  として

計算値：C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21

実験値：C, 73.97; H, 6.18; N, 7.15

- 15 実施例 2 1

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(6-キノリニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



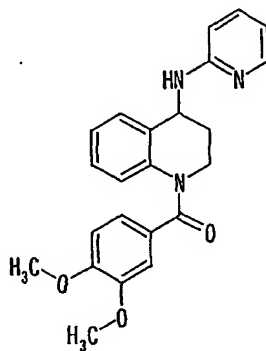
参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 キノリノール 400mg (1.28mmol)、6-アミノキノリン 554mg (3.84mmol) から実施例 1  
 2 と同様にして目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(6-キノリニ  
 5 ル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 122mg (収率 22%) を白色結晶とし  
 て得た。

融点： 116-118 °C (結晶化溶媒：THF-ヘキサン)

FABMS (pos) 440.2 [M<sup>+</sup>]

## 10 実施例 2 2

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キ  
 ノリナミン



参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 15 キノリノール 400mg (1.28mmol)、2-アミノピリジン 361mg (3.84mmol) から実施例 1  
 2 と同様にして目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-ピリジニル)-  
 1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 131mg (収率 26%) を白色結晶として得

た。

融点： 156-157 °C （結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン）

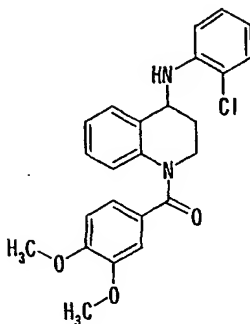
元素分析値  $C_{23}H_{23}N_3O_3$  として

計算値：C, 70.93; H, 5.95; N, 10.79

5 実験値：C, 70.64; H, 6.00; N, 10.79

### 実施例 2 3

N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



10

参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.957mmol)、2-クロロアニリン 367mg (2.87mmol) から実施例 1 2 と同様にして目的物である N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 227mg (収率 56%) を白色結晶として得た。

15

融点： 92-93 °C （結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン）

元素分析値  $C_{24}H_{23}N_2O_3Cl \cdot 0.4H_2O$  として

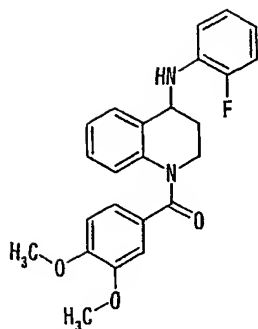
計算値：C, 67.02; H, 5.58; N, 6.51

実験値：C, 67.32; H, 5.86; N, 6.22

20

### 実施例 2 4

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 キノリノール 300mg (0.957mmol)、オルトフルオロアニリン 213mg (1.92mmol) から  
 実施例 1 2 と同様にして目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-フ  
 5 ルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 160mg (収率 41%) を白  
 色結晶として得た。

融点: 133-134 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

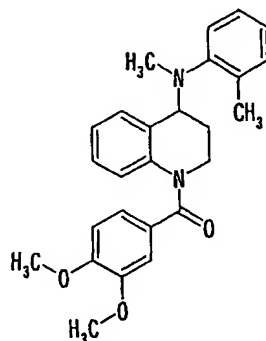
元素分析値  $C_{24}H_{23}N_2O_3F$  として

計算値: C, 70.92; H, 5.70; N, 6.89

10 実験値: C, 70.80; H, 5.71; N, 6.61

#### 実施例 2 5

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-N-(2-メチルフェニル)-1,2,3,4-テ  
 ラヒドロ-4-キノリナミン



15

参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 キノリノール 300mg (0.957mmol)、N-メチル-2-トルイジン 233mg (1.92mmol) から実

施例 1 2 と同様にして目的物である 1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-N-(2-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 157mg (収率 39%) を白色結晶として得た。

融点: 170-171 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチルーヘキサン)

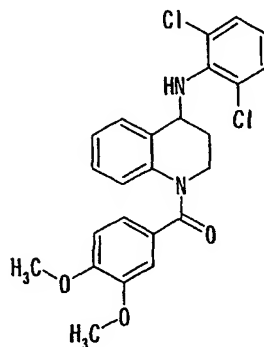
5 元素分析値  $C_{26}H_{28}N_2O_3$  として

計算値: C, 74.97; H, 6.78; N, 6.73

実験値: C, 75.10; H, 6.81; N, 6.58

実施例 2 6

10 N-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



参考例 2 で得られた 1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.957mmol)、2, 6-ジクロロアニリン 311mg (1.92mmol) から実

15 施例 1 2 と同様にして目的物である N-(2, 6-ジクロロフェニル)-1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 142mg (収率 32%) を白色結晶として得た。

融点: 154-156 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチルーヘキサン)

元素分析値  $C_{24}H_{22}N_2O_3Cl_2$  として

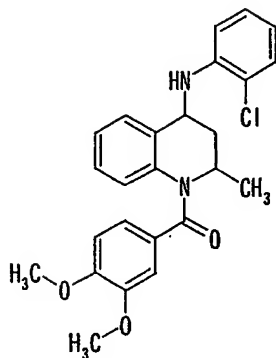
20 計算値: C, 63.03; H, 4.85; N, 6.13

実験値: C, 62.81; H, 4.84; N, 5.91

実施例 2 7



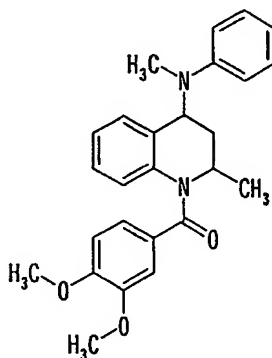
N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 400mg (0.61mmol)、オルトクロロアニリン 467mg (3.66mmol) から実施例 12 と同様にして目的物である N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 216mg (収率 41%) を白色結晶として得た。(シス:トランス=1:1)
- 融点: 148-150 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)
- 10 FABMS (pos) 437.2 [M+H<sup>+</sup>]

#### 実施例 28

シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



15

実施例 1-3 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 1.20g (2.98mmol) を DMF (50ml) に溶解

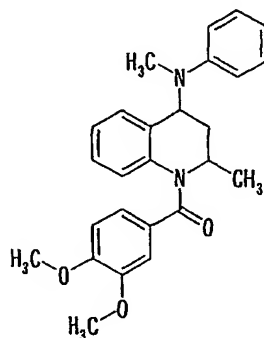
- し、60%水素化ナトリウム 1.20g (29.8mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (3.6ml) を加え、室温で 24 時間攪拌後、酢酸エチル、水を加え抽出した。有機層を水洗乾燥後、濃縮し、残査を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、目的物であるシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2,N-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 849mg (68%) を白色結晶として得た。

融点： 180-181 °C (結晶化溶媒：酢酸エチルーヘキサン)

FABMS (pos) 416.2 [M<sup>+</sup>]

### 実施例 29

- 10 (+)-シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



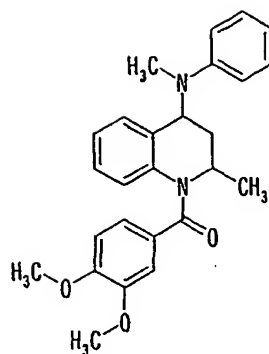
- 実施例 28 で得られたラセミ体のシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 548mg を、  
15 HPLC (CHIRALPAK AD、展開溶媒：ヘキサン/EtOH=1/1、UV254nm detection) 分取による光学分割を行ない、目的物である (+)-シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 234mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = +456.2^\circ$  (0.5% EtOH)

20

### 実施例 30

(-)-シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

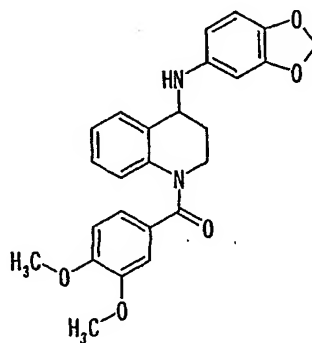


実施例 28 で得られたラセミ体のシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 548mg を HPLC (CHIRALPAK AD、展開溶媒：ヘキサン/EtOH=1/1、UV254nm detection) 分取による光学分割を行ない、目的物である (-)-シス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 201mg を白色粉末として得た。

$[\alpha]_D = -456.2^\circ$  (0.5% EtOH)

#### 10 実施例 31

N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.957mmol)、3,4-メチレンジオキシアニリン 395mg (2.88mmol) から実施例 12 と同様にして、目的物である N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

ノリナミン 214mg (収率 49%) を黄色結晶として得た。

融点: 135-136 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチルーヘキサン)

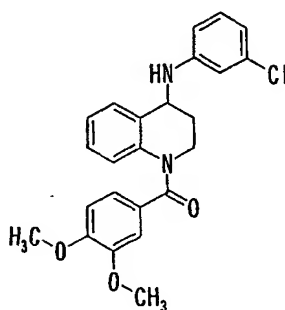
元素分析値  $C_{25}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.25H_2O$  として

計算値: C, 68.72; H, 5.65; N, 6.41

5 実験値: C, 68.51; H, 5.52; N, 6.21

### 実施例 3 2

N-(3-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



10

参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.957mmol)、3-クロロアニリン 367mg (2.88mmol) から実施例 1 2 と同様にして、目的物である N-(3-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 227mg (収率 56%) を白色結晶として得た。

15

融点: 160 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテルーヘキサン)

元素分析値  $C_{24}H_{23}N_2O_3Cl$  として

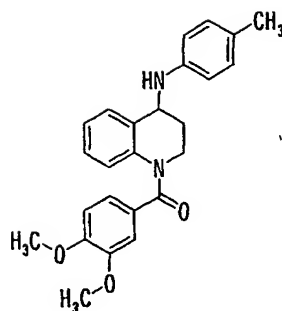
計算値: C, 68.16; H, 5.48; N, 6.62

実験値: C, 67.95; H, 5.46; N, 6.53

20

### 実施例 3 3

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



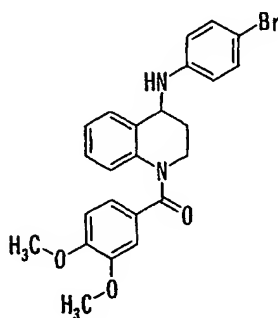
- 参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 キノリノール 280mg (0.89mmol)、4-トルイジン 286mg (2.67mmol) から実施例 1 2 と  
 同様にして、目的物である 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 227mg (収率 56%) を白色結晶として  
 5 得た。

融点： 97-99 °C (結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 400.2 [M<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 3 4

N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ  
 -4-キノリナミン



- 参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
 キノリノール 600mg (1.91mmol)、4-ブロモアニリン 986mg (5.73mmol) から実施例 1  
 2 と同様にして、目的物である N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾ  
 15 イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 193mg (収率 22%) を白色結晶とし  
 て得た。

融点： 130 °C (結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン)

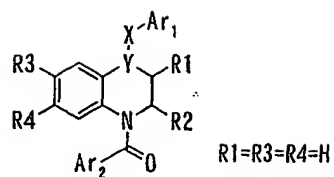
元素分析値  $C_{24}H_{23}N_2O_3Br \cdot 0.4H_2O$  として

計算値 : C, 60.74; H, 5.05; N, 5.90

実験値 : C, 60.96; H, 5.31; N, 5.61

- 5 実施例 19 ~ 34 までの表題化合物について表 2 にまとめた。ただし、立体化学は  $XAr^1$  と  $R^2$  の立体化学を示す。

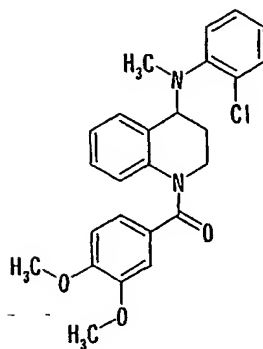
表 2



実施例	Ar1	Ar2	X	Y	R2	stereo chemistry
19			O	CH	H	
20			CH2	N	H	
21			NH	CH	H	
22			NH	CH	H	
23			NH	CH	H	
24			NH	CH	H	
25			NMe	CH	H	
26			NH	CH	H	
27			NH	CH	Me	cis/trans =1/1
28			NMe	CH	Me	cis (±)
29			NMe	CH	Me	cis (+)
30			NMe	CH	Me	cis (-)
31			NH	CH	H	
32			NH	CH	H	
33			NH	CH	H	
34			NH	CH	H	

## 実施例 3 5

N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

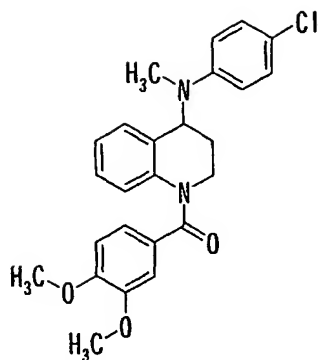


- 5 実施例 2 3 で得られた N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 132mg (0.312mmol) を DMF (8ml) に溶解し、水素化ナトリウム 125mg (3.12mmol) を加え、室温で 45 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.38ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した後、水、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水洗乾燥後、濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）に付し、溶出物を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、目的物である N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 105mg (収率 77%) を白色結晶として得た。
- 融点： 146-147 °C （結晶化溶媒：酢酸エチル－ヘキサン）
- 15 FABMS (pos) 459.1 [M+Na<sup>+</sup>]

## 実施例 3 6

N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン





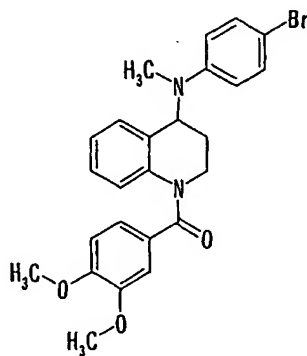
参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-  
キノリノール 300mg (0.957mmol)、4-クロロ-Nメチルアニリン 408mg (2.88mmol)  
から実施例 1 2 と同様にして、目的物である N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメ  
5 トキシベンゾイル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 145mg (収  
率 35%) を黄色結晶として得た。

融点： 72-74 °C (結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 436.2 [M<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 3 7

N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-メチル-1,2,3,4-テト  
ラヒドロ-4-キノリナミン



実施例 3 4 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイ  
15 ル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 150mg (0.33mmol) から実施例 3 5 と  
同様にして目的物である N-(4-ブロモフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイ  
ル)-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 85mg (収率 52%) を白色結

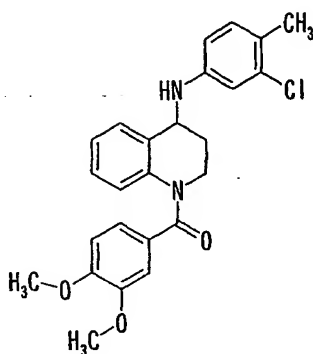
晶として得た。

融点： 73-74 °C （結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン）

FABMS (pos) 480.0 [M<sup>+</sup>]

### 5 実施例 3 8

N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



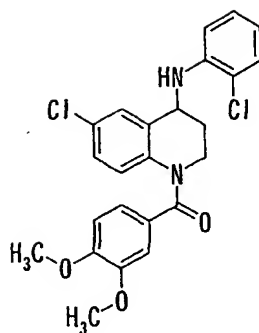
- 10 参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.28mmol)、4-アミノ-2-クロロトルエン 544mg (3.84mmol) から実施例 1 2 と同様にして目的物である N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 205mg (収率 37%) を白色結晶として得た。

融点： 94-96 °C （結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン）

- 15 FABMS (pos) 459.0 [M+Na<sup>+</sup>]

### 実施例 3 9

6-クロロ-N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



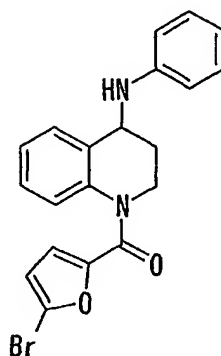
参考例 5 で得られた 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラ  
 ヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、2-クロロアニリン 440mg (3.45mmol) か  
 ら実施例 12 と同様にして、目的物である 6-クロロ-N-(2-クロロフェニ  
 5 ル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
 232mg (収率 44%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 87-89 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 479.0 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 40

1-(5-ブロモ-2-フロイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン  
 塩酸塩



参考例 7 で得られた 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリ  
 15 ノール 400mg (1.24mmol)、アニリン 346mg (3.72mmol) から、実施例 9 と同様の方法  
 で 1-(5-ブロモ-2-フロイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミ  
 ンを得た。得られた目的物をジエチルエーテルに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エ

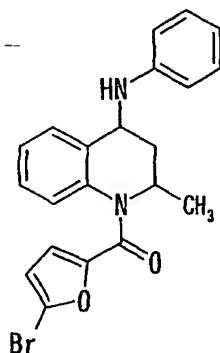
チル溶液 0.5ml を加えて攪拌した。晶出物をろ取し、1-(5-ブロモ-2-フロイル)-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン塩酸塩 271mg (収率 50%) を白色結晶として得た。

FABMS (pos) 419.0 [M+Na<sup>+</sup>]

5

#### 実施例 4 1

トランス-1-(5-ブロモ-2-フロイル)-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 10 トランス-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン、5-ブロモ-2-フロイルクロリドから実施例 4 と同様にして、目的物であるトランス-1-(5-ブロモ-2-フロイル)-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミンを白色結晶として得た。

融点： 117-118 °C (結晶化溶媒：ジエチルエーテル-ヘキサン)

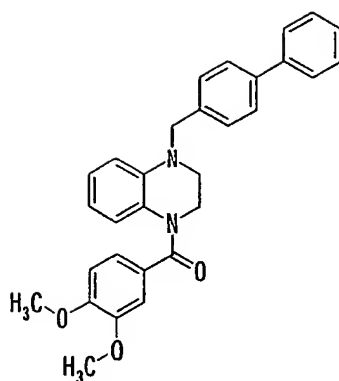
- 15 元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br として

計算値：C, 61.33; H, 4.66; N, 6.81

実験値：C, 61.39; H, 4.60; N, 6.75

#### 実施例 4 2

- 20 1-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-4-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン



参考例 4 で合成した 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン 75mg (0.25mmol)、4-ブロモメチルビフェニル 247mg (1.00mmol) から、実施例 20 と同様の方法で、目的物である 1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン 32mg (収率 28%) を白色結晶として得た。

融点： 133-4 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

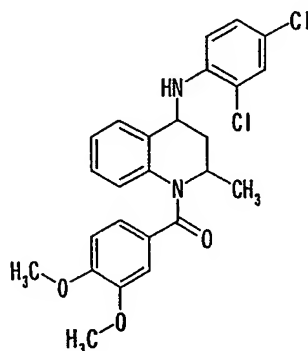
元素分析値  $C_{30}H_{28}N_2O_3$  として

計算値：C, 77.56; H, 6.08; N, 6.03

10 実験値：C, 77.29; H, 5.89; N, 5.93

#### 実施例 43

N-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



15

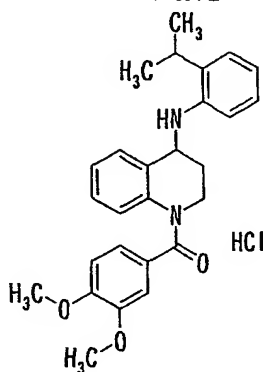
参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 200mg (0.61mmol)、2,4-ジクロロアニリン

593mg (3.66mmol) から実施例 12 と同様にして目的物である N-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 302mg (収率 53%) を白色結晶として得た。(シス/トランス=1/1.6)  
融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

5 FABMS (pos) 493.0 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 実施例 44

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン塩酸塩



10

参考例 2 で得られた 1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 300mg (0.957mmol)、オルトイソプロピルアミン 260mg (1.92mmol) から実施例 12 と同様にして、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミンを得た。得られた目的物をジエチルエーテルに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 0.5ml を加えて攪拌した。晶出物をろ取し、1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン塩酸塩 57mg (収率 8%) を白色結晶として得た。

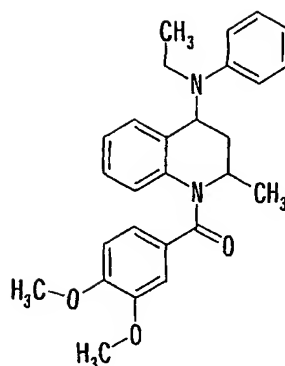
融点: 93-96 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

20 FABMS (pos) 453.1 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 実施例 45

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-エチル-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テト

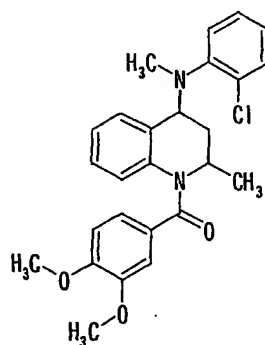
## ラヒドロ-4-キノリナミン塩酸塩



参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テ  
 トラヒドロ-4-キノリノール 250mg (0.76mmol)、N-エチルアニリン  
 5 368mg (3.04mmol) から実施例 4 4 と同様にして目的物である 1-(3,4-ジメトキシ  
 ベンゾイル)-N-エチル-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリ  
 ナミン塩酸塩 76.7mg (収率 22%) を白色結晶として得た。(シス/トランス=3/2)  
 FABMS (pos) 453.1 [M+Na<sup>+</sup>]

## 10 実施例 4 6

N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-1,2,3,4-  
 テトラヒドロ-4-キノリナミン



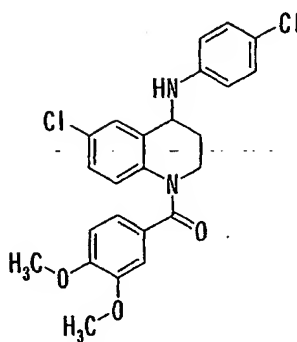
参考例 1 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テ  
 トラヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.22mmol)、2-クロロ-N-メチルアニリン  
 15 518mg (3.66mmol) から実施例 1 2 と同様にして、目的物である N-(2-クロロフェニ  
 ル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノ  
 リナミン塩酸塩を得た。

ノリナミン 80mg (収率 15%) を得た。(シス/トランス=3/1)

FABMS (pos) 473.2 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 実施例 4 7

- 5 6-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 10 参考例 5 で得られた 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、4-クロロアニリン 440mg (3.45mmol) から実施例 1 2 と同様にして、目的物である 6-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 250mg (収率 48%) を淡黄色結晶として得た。

融点： 176-178 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

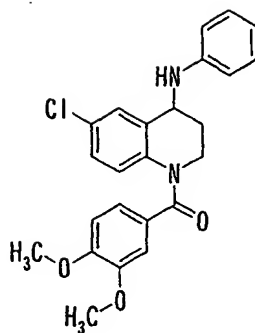
FABMS (pos) 479.1 [M+Na<sup>+</sup>]

15

#### 実施例 4 8

6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン





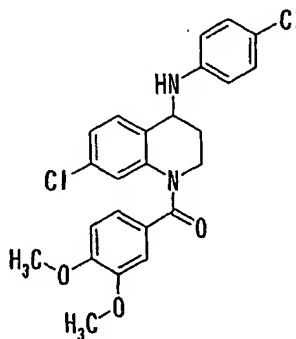
参考例 5 で得られた 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラ  
 ヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、アニリン 321mg (3.45mmol) から実施例  
 12 と同様に、目的物である 6-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-  
 5 フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 188mg (収率 34%) を淡黄色結  
 晶として得た。

融点： 188-189 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 445.1 [M+Na<sup>+</sup>]

#### 10 実施例 49

7-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テト  
 ラヒドロ-4-キノリナミン



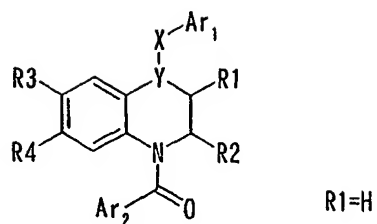
参考例 6 で得られた 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラ  
 15 ヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、4-クロロアニリン 440mg (3.45mmol) か  
 ら実施例 12 と同様に、目的物である 7-クロロ-N-(4-クロロフェニ  
 ル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

168mg (収率 32%) を淡黄色結晶として得た。

FABMS (pos) 479. 1 [M+Na<sup>+</sup>]

実施例 35～49 までの表題化合物について表 3 にまとめた。ただし、立体化  
5 学は XAr<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> の立体化学を示す。

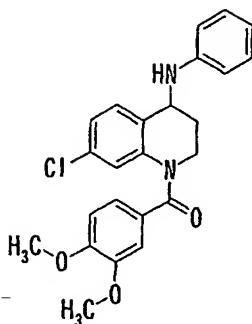
表 3



実施例	Ar1	Ar2	X	Y	R2	R3	R4	stereo chemistry
35			NMe	CH	H	H	H	
36			NMe	CH	H	H	H	
37			NMe	CH	H	H	H	
38			NH	CH	H	H	H	
39			NH	CH	H	Cl	H	
40			NH	CH	H	H	H	
41			NH	CH	Me	H	H	trans
42			CH2	N	H	H	H	
43			NH	CH	Me	H	H	cis/trans =1.6/1
44			NH	CH	H	H	H	
45			NEt	CH	Me	H	H	cis/trans =3/2
46			NMe	CH	Me	H	H	cis/trans =3/1
47			NH	CH	H	Cl	H	
48			NH	CH	H	Cl	H	
49			NH	CH	H	H	Cl	

## 実施例 5 0

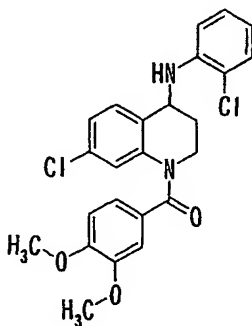
7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



- 5 参考例 6 で得られた 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、アニリン 321mg (3.45mmol) から実施例 12 と同様にして、目的物である 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 230mg (収率 44%) を淡黄色結晶として得た。
- 10 融点： 125-126 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)  
FABMS (pos) 445.1 [M+Na<sup>+</sup>]

## 実施例 5 1

- 7-クロロ-N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 塩酸塩



参考例 6 で得られた 7-クロロ-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラ

ヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.15mmol)、2-クロロアニリン 440mg (3.45mmol) から実施例 1 2 と同様に、目的物である 7-クロロ-N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミンを得た。得られた目的物をジエチルエーテルに溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶  
 5 液 0.5ml を加えて攪拌した。晶出物をろ取し、7-クロロ-N-(2-クロロフェニル)-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン塩酸塩 29mg (収率 5%) を淡黄色結晶として得た。

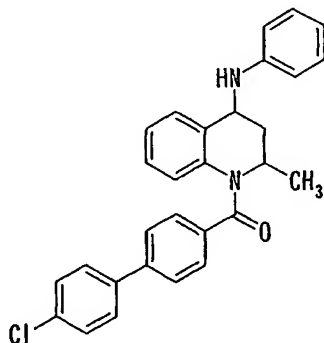
融点: 74-76 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 479.1 [M+Na<sup>+</sup>]

10

#### 実施例 5 2

シス-1-[(4'-クロロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2-メチル-N-フェニル 1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



15 シス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 477mg (2.00mmol)、4'-クロロビフェニルカルボン酸 233mg (1.00mmol) から実施例 2 と同様の方法で、シス-1-[(4'-クロロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]-2-メチル-N-フェニル 1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 240mg (収率 45%) を白色結晶として得た。

20 融点: 193-194 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

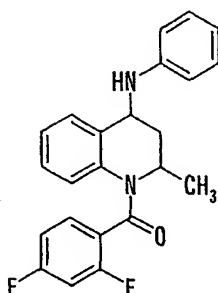
元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OCl として

計算値: C, 76.89; H, 5.56; N, 6.18

実験値: C, 76.87; H, 5.58; N, 6.14

## 実施例 5 3

トランス-1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



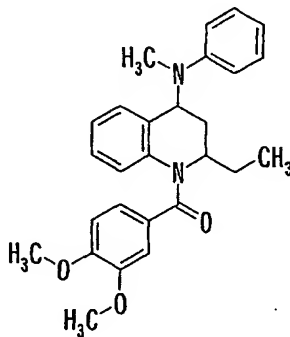
5

トランス-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン、2,4-ジフルオロベンゾイルクロリドから実施例 2 と同様の方法で、トランス-1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミンを白色結晶として得た。

10 融点：143.6 °C （結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

## 実施例 5 4

1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-N-メチル-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリナミン



15

参考例 8 で得られたシス-1-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-キノリノール 400mg (1.17mmol) と N-メチルアニリン 376mg (3.51mmol) から実施例 12 と同様の方法で、目的物である 1-(3,4-ジメトキ

シベンゾイル)-2-エチル-N-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 190mg (収率 38%) を白色結晶として得た (シス/トランス=1/3)。

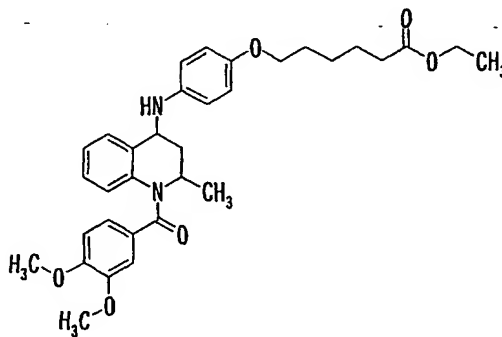
融点: 146-148 °C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル-ヘキサン)

FABMS (pos) 453.2 [M+Na<sup>+</sup>]

5

#### 実施例 5 5

6-(4-{[1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリニル]アミノ}フェノキシ)ヘキサン酸エチル



10 参考例 1 で得られたシス-1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリノール 500mg (1.60mmol)、6-(4-アミノフェノキシ)ヘキサン酸エチル 1.50g (6.40mmol) から実施例 1 2 と同様にして、目的物である

6-(4-{[1-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリニル]アミノ}フェノキシ)ヘキサン酸エチル 337mg (収率 39%) を得た。(シス

15 /トランス=3/1)

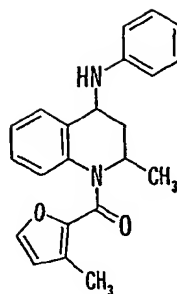
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23-1.41 (9H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.63-1.83 (3H, m), 2.33 (2H, t, J=7.2Hz), 2.55 (0.25H, m), 2.61 (0.75H, m), 3.18 (0.75H, s), 3.67 (2.25H, s), 3.82-3.93 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz), 4.39 (0.75H, m), 4.58 (0.25H, m), 4.89 (1H, m), 6.57-7.10 (10H, m), 7.34-7.43 (1H,

20 m)

#### 実施例 5 6

トランス-2-メチル-1-(3-メチル-2-フロイル)-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒド

## ロ-4-キノリナミン



トランス-2-メチル-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン

953mg (4.00mmol)、3-メチル-2-フランカルボン酸 500mg (4.00mmol) から実施例 2

- 5 と同様の方法で、トランス-2-メチル-1-(3-メチル-2-フロイル)-N-フェニル  
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-キノリナミン 535mg (収率 39%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.93-2.00 (1H, m), 2.25 (3H, s),

2.43-2.52 (1H, m), 4.06 (1H, brs.), 4.72-4.78 (2H, m), 6.26 (1H, s),

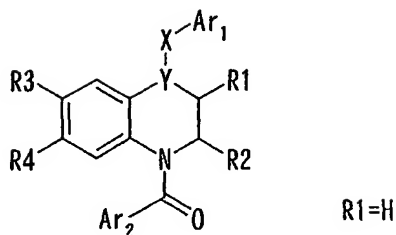
6.64-6.79 (4H, m), 7.06-7.43 (6H, m)

10

実施例 50～56 までの表題化合物について表 4 にまとめた。ただし、立体化学は  $\text{XAr}^1$  と  $\text{R}^2$  の立体化学を示す。



表 4



実施例	Ar1	Ar2	X	Y	R2	R3	R4	stereo chemistry
50			NH	CH	H	H	Cl	
51			NH	CH	H	H	Cl	
52			NH	CH	Me	H	H	cis
53			NH	CH	Me	H	H	trans
54			NMe	CH	Et	H	H	cis/trans =1/3
55			NH	CH	Me	H	H	cis/trans =3/1
56			NH	CH	Me	H	H	trans

実験例1 ラット由来フェオクロムサイトーマPC12h細胞におけるsAPP分泌促進作用

#### 5 (1) 実験材料

ラット由来フェオクロムサイトーマPC12細胞の亜株PC12h細胞 (Brain Res., 222 (1981) p. 225-233) は、大阪大学/畠中 寛教授より分与された。ダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's modified Eagle's medium: DMEM) は日水製薬、HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) 緩衝液 (pH 7.4)、  
 10 馬血清 (Horse serum: HS)、ペニシリン (5000 U/ml)/ストレプトマイシン (5 mg/ml) 混合液は Gibco、牛胎児血清 (Fetal calf serum: FCS) は BioWhittaker 社から購入した。培養用フラスコはファルコン社、コラーゲンコート済み6穴マルチウェ

ルプレートは岩城硝子社製を用いた。抗 $\beta$ APP、22C11抗体はRoche Diagnostics社より購入した。他の試薬は市販の特級品を用いた。

## (2) 実験方法

PC12h細胞を10% FCS/ 5% HS/ ペニシリン・ストレプトマイシン/DMEM培養液中で増殖させた後、ピペッティングで細胞をはがした。コラーゲンコート済み6ウェルプレートに50-70%コンフレントになるようにまき、1日静置した。翌日、10mM HEPES/DMEM 1 mlでウェルを2度洗浄し、0.5 mlの10 mM HEPES/DMEM培養液に交換し、化合物を添加した。3時間後に培養上清を回収した。

培養上清はMicrocon 10(Amicon社)を用いた限外濾過により濃縮した。SDS-PAGEサンプルバッファー(第一化学)を加え、5分間煮沸した。サンプルをSDS-PAGE(10/20%ゲル、ATTO)にかけ、PVDFメンブレン(Bio-Rad Laboratories)に転写(2 mA/cm<sup>2</sup> 60 min)した。5%スキムミルクを含む0.1%Tween 20/20 mM Tris-buffered saline (pH 7.4)で4℃、一晚ブロッキングを行った。抗 $\beta$ APP 22C11抗体を30倍希釈で添加し1時間反応させた。2次抗体はHRP(horse-radish peroxidase)結合抗マウス抗体(Vector社)を1万倍に希釈し用いた。検出にはECL Plus(Amersham社)を用い、Fluor-S max(Bio-Rad Laboratories)でデジタル化し、NIH-imageで定量化を行った。

## (3) 実験結果

表5、図1および図2に、化合物1-2、化合物2-2、化合物1-3および化合物2-3添加3時間後のsAPP分泌促進作用を示した。図1には各化合物3 $\mu$ Mを添加した場合の代表的なウェスタンブロッティングの結果を示した。各化合物共に対照群に比し培養液中のsAPP量が増加していた。図2には画像をNIH imageを用いて定量化し、各化合物3ウェルのsAPP分泌量に関して、対照群に対する相対値の平均値を示した。sAPP分泌量は化合物1-2により対照群の約1.4倍に、化合物2-2により対照群の2.8倍に、化合物1-3により対照群の3.3倍に、化合物2-3により対照群の3倍にそれぞれ増加していた。

表5

添加した化合物	s A p p 分泌量 (対照群を 1 0 0 とした場合の 対照群に対する対する相対値)
対照群	1 0 0
1 - 2	1 3 9 . 3 7
2 - 2	2 7 8 . 4 3
1 - 3	3 2 5 . 1 4
2 - 3	2 9 8 . 3 6

## 実験例 2 ラット由来フェオクロムサイトーマ PC12h 細胞における細胞死抑制作用

### (1) 実験材料

5      ラット由来フェオクロムサイトーマ PC12 細胞の亜株 PC12h 細胞は、大阪大学／  
 畠中 寛教授より分与された。ダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's modified  
 Eagle's medium: DMEM) およびリン酸／生理食塩水緩衝液 (phosphate buffered  
 saline: PBS) は 日 水 製 薬、HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-  
 ethanesulfonic acid) 緩衝液 (pH 7.4)、馬血清 (Horse serum: HS)、ペニシリン  
 10 (5000 U/ml)/ストレプトマイシン (5 mg/ml) 混合液は Gibco、牛胎児血清 (Fetal  
 calf serum: FCS) は BioWhittaker 社、transferrin、insulin および progesterone  
 は Sigma 社から購入した。培養用フラスコはファルコン社、コラーゲンコート済  
 み 96 穴マルチウェルプレートは岩城硝子社製を用いた。LDH cytotoxic test Wako  
 は和光純薬より購入した。他の試薬は市販の特級品を用いた。

### 15 (2) 実験方法

PC12h 細胞を  $2 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup> に 96 ウェルプレートにまいた。翌日、5 mg/ml  
 transferrin、5 mg/ml insulin および 20 nM progesterone を含む HEPES/DME 培  
 地に交換するとともに、グルタミン酸 1 mM 及び化合物を添加した。72 時間後に  
 生存する細胞数を測定した。細胞数は、培養液を除いた後 Tween20 を含む PBS で  
 20 生存細胞を可溶化し、LDH 活性で測定することから求めた。

## (3) 実験結果

PC12h 細胞において、培養液中のグルタミン酸は、グルタチオンの原料であるシスチンの細胞内への取り込みを妨害する。従って、培養液中に 1 mM 以上のグルタミン酸を添加して 3 日間以上培養すると、PC12h 細胞は、細胞内グルタチオン量の低下に伴い、アポトーシスにより死滅することが知られている。実験例 1 で使用した本発明の化合物はいずれも 1 mM グルタミン酸添加によるこの細胞死を 0.1-3  $\mu$ M の範囲で濃度依存的に抑制し、その  $EC_{50}$  値は 0.3-1  $\mu$ M であった。測定した化合物の中では化合物 2-3 が最も強く 1  $\mu$ M で最大の抑制作用が認められ、約 90% の生存率であった (表 6 および図 3)。

10

表 6

化合物濃度 ( $\mu$ M)	生存率 (%)			
	化合物 1-2	化合物 2-2	化合物 1-3	化合物 2-3
0	5.55	4.49	4.58	4.59
0.1	6.54	5.93	4.89	7.70
0.3	16.75	16.41	7.44	38.57
1.0	68.32	67.94	49.17	86.63
3.0	82.12	75.29	77.51	86.34
10.0	68.30	66.96	63.24	56.90

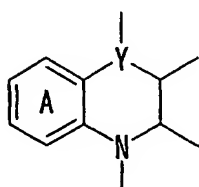
本発明の化合物は強力な可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用を有し、神経栄養因子様作用を有する分泌された可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質を介して、細胞の、特に神経細胞の機能障害やアポトーシスを抑制する。有用な対象疾患名としては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ニューロパチー (好ましくは、糖尿病性ニューロパチー等)、老年性痴呆、脳血管障害時の神経細胞障害、脳血管性痴呆、脳血管障害時の神経細胞障害などが挙げられ、これらの疾患の予防または治療に用いることができる。

20

## 請求の範囲

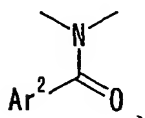
1. 可溶性ペータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物。

2. ①式 (a)



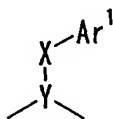
[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される部分構造、

②式 (b)



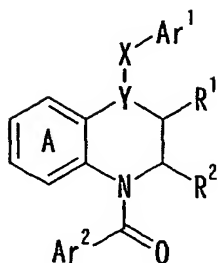
[式中、Ar²は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される部分構造、または

③式 (c)



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R³R⁴またはNR⁵ (R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。) を示し、Yは上記と同意義を示す。] で表される部分構造を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の医薬組成物。

3. 式 (I)



- [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、 $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する可溶性ペーパ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進剤。
- 5
  - 10 4.  $R^1$ が水素原子である請求項3記載の剤。
  5.  $R^2$ が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基である請求項3記載の剤。
  6.  $R^2$ が水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基である請求項3記載の剤。
  7.  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリル基である請求項3記載の剤。
  - 15 8.  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項3記載の剤。
  9.  $Ar^1$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基である請求項3記載の剤。
  - 20 10.  $Ar^2$ が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である請求項3記載の剤。
  11.  $Ar^2$ がそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基である請求項3記載の剤。
  12.  $Ar^2$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ
  - 25

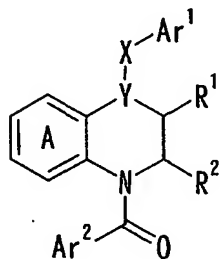
基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基、フリル基、チエニル基またはピリジル基である請求項 3 記載の剤。

13. A環が無置換のベンゼン環である請求項 3 記載の剤。

14. Xが $\text{NR}^5$  ( $\text{R}^5$ は請求項 3 と同意義を示す。) で、YがCHである請求項 3 記載の剤。

15.  $\text{R}^1$ が水素原子であり、 $\text{R}^2$ がメチル基であり、 $\text{Ar}^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 $\text{Ar}^2$ が 3, 4-ジメトキシフェニル基であり、A環が無置換のベンゼン環であり、Xが $\text{NR}^5$  ( $\text{R}^5$ は請求項 3 と同意義を示す。) であり、YがCHである請求項 3 記載の剤。

16. 式 (I)



15 [式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに 4 ないし 7 員環を形成し、 $\text{Ar}^1$ および $\text{Ar}^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、 $\text{CR}^3\text{R}^4$ または $\text{NR}^5$  ( $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。) を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有するアポトーシス阻害剤。

20 17. 神経機能障害改善剤である請求項 3 または請求項 16 記載の剤。

18. 神経変性疾患予防・治療剤である請求項 3 または請求項 16 記載の剤。

19. 神経変性疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチーである請求項 18 記載の剤。

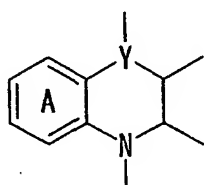
25 20. 神経機能障害改善作用を有する医薬を製造するための、可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物も

しくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

2 1. 神経変性疾患の予防・治療剤を製造するための、可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

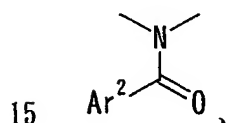
- 5 2 2. アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病またはニューロパチーの予防・治療作用を有する医薬を製造するための可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

- 2 3. 可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進作用およびアポトーシス阻  
10 害作用を有する医薬を製造するための、①式 (a)



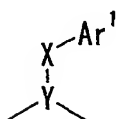
[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される部分構造、

②式 (b)



[式中、Ar²は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される部分構造、または

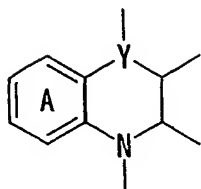
③式 (c)



- 20 [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R³R⁴またはNR⁵ (R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。) を示し、Yは上記と

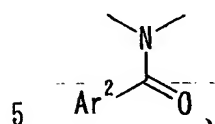






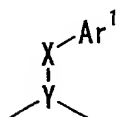
〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、YはCHまたはNを示す。〕で表される部分構造、

②式(b)



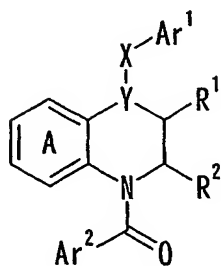
〔式中、Ar<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される部分構造、または

③式(c)



- 10 〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、Xは酸素原子、C R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>またはNR<sup>5</sup> (R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、Yは上記と同意義を示す。〕で表される部分構造を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進および／またはアポトーシス阻害方法。
- 15

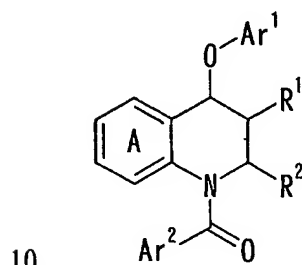
29. 式(I)



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を

有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは酸素原子、 $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする可溶性ベータ・アミロイド前駆蛋白質分泌促進および/またはアポトーシス阻害方法。

### 30. 式 (I I)

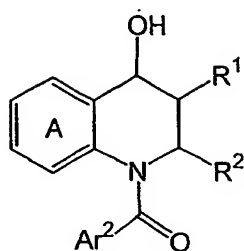


[式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ および $Ar^2$ はそれぞれ置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

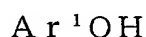
31.  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基であり、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基であり、 $Ar^2$ が3, 4-ジメトキシフェニル基であり、A環が無置換のベンゼン環である請求項30記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

20 32. 請求項30記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

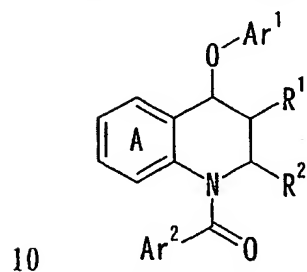
### 33. 式



- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^2$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩に、式



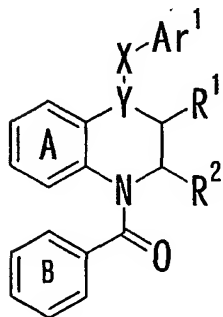
[式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。]で表される化合物またはその塩を縮合反応させることを特徴とする、式 (I I)



10

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 及びA環は上記と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

### 34. 式 (I I I)



- 15 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子と

ともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示し、Xは $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

35.  $R^1$ が水素原子である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

36.  $R^2$ が水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

37.  $Ar^1$ が置換基を有していてもよい単環式芳香族基である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

38.  $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

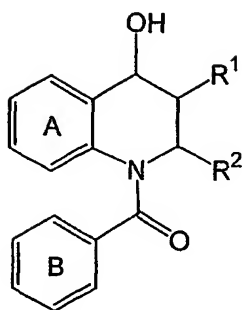
39. A環が無置換のベンゼン環である請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

40. Xが $NR^5$  ( $R^5$ は請求項34と同意義を示す。)で、YがCHである請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

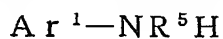
41.  $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基であり、 $Ar^1$ が置換基を有していてもよいフェニル基であり、A環が無置換のベンゼン環であり、Xが $NR^5$  ( $R^5$ は請求項34と同意義を示す。)、YがCHである(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

42. 請求項34記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

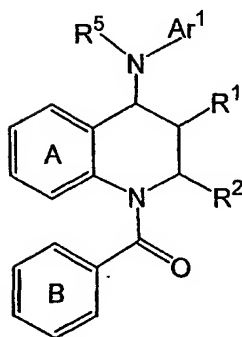
43. 式



- 〔式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されてい  
てよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子と  
ともに4ないし7員環を形成し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を  
5 示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基ま  
たは $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕  
で表される化合物またはその塩を、式

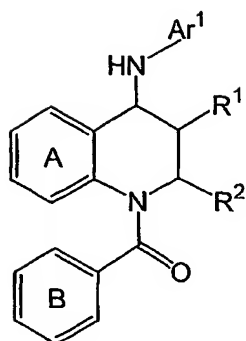


- 〔式中、 $R^5$ は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示  
し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す(ただし、 $R^5$ がHかつ $A$   
10  $r^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。〕で表される化合物またはその塩  
で置換することを特徴とする、式



- 〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す。〕で表  
15 される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

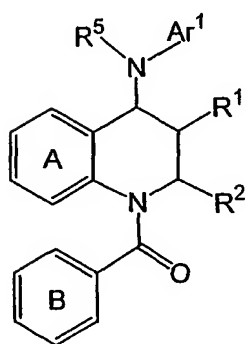
44. 式



- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩に、式

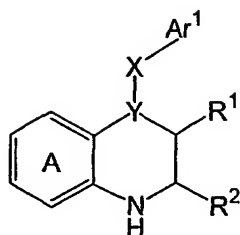


- 10 [式中、 $R^5$ は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Zは、反応性置換基を示す。] で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式

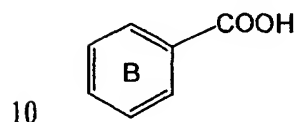


- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す(ただし、 $R^5$ がHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

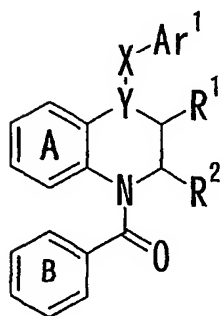
45. 式



- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Xは $CR^3R^4$ または $NR^5$  ( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し、YはCHまたはNを示す(ただし、XがNH、YがCHかつ $Ar^1$ が無置換のフェニル基である場合を除く)。]で表される化合物またはその塩に、式



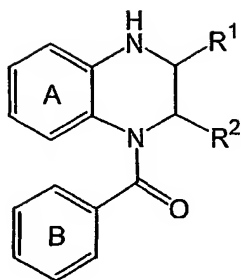
- [式中、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式 (I I I)



- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Ar^1$ 、X、Y、A環およびB環は上記と同意義を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

46. 式

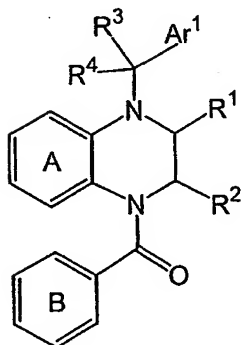




- 5 [式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ同一または異なって、水素原子または置換されていてよい低級アルキル基を示すか、 $R^1$ および $R^2$ は結合し隣接する炭素原子とともに4ないし7員環を形成し、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、B環はハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基または $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいベンゼン環を示す。]
- で表される化合物またはその塩に、式



- 10 [式中、 $Ar^1$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 $R^3$ 、 $R^4$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、Zは、反応性置換基を示す。] で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式

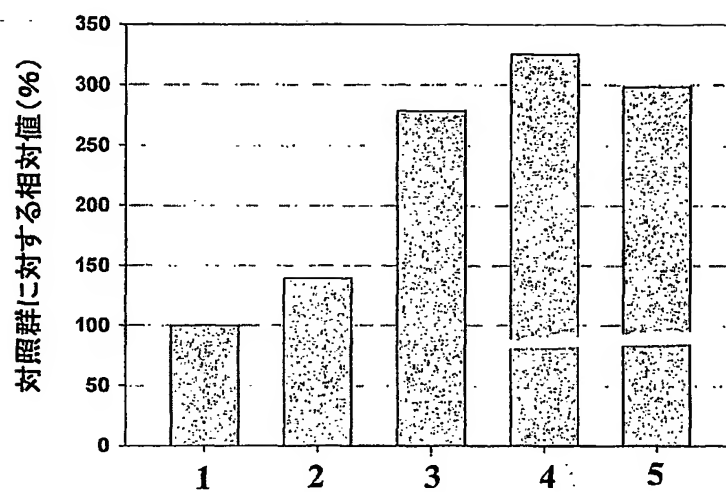


- 15 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A環、B環、及び $Ar^1$ は上記と同意義を示す。]
- で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの製造方法。

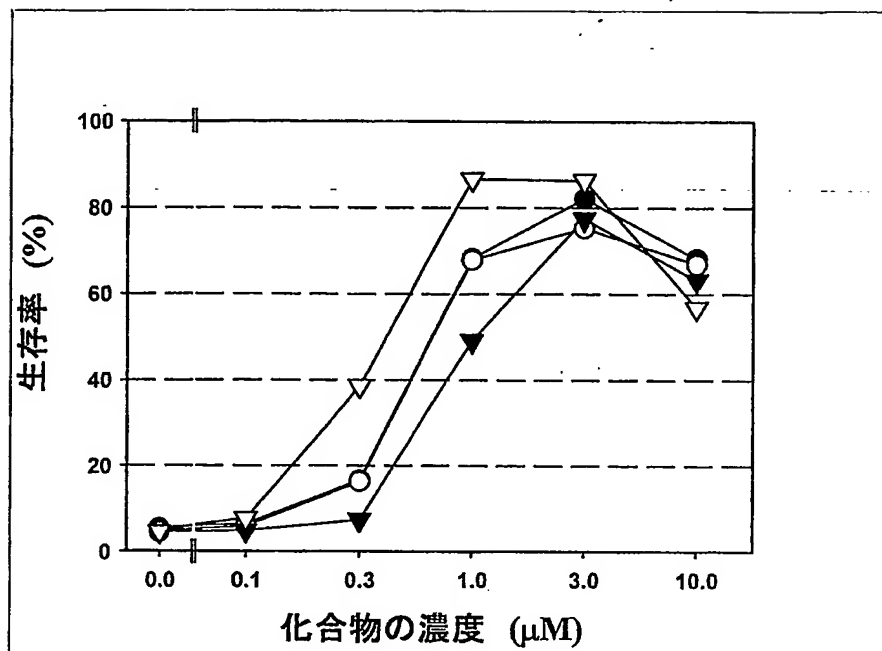
第1図



第2図



## 第3図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02961

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> A61K45/00, A61K31/4706, A61K31/4709, C07D215/42, C07D215/44, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12, A61P 43/00, A61P43/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P25/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> A61K45/00, 07D215/42, C07D215/44, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUO Qing et.al., "Secreted $\beta$ -amyloid precursor protein counteracts the proapoptotic action of mutant presenilin-1 by activation of NF- $\kappa$ B and stabilization of calcium homeostasis", The Journal of Biological Chemistry, 15 May, 1996, Vol.273, No.20, pp.12341-12351	1
X	ZALUKAEV L. P. et. al., "Intramolecular donor-acceptor interaction in 2-7ethyl-4-anilino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its derivatives", Tr. Probl. Laboratory Khim. Vysokomol. Soedin., Voronezh. Gos. University, 1966, No. 4, pp.5-16 (chemical compound in REGISTRY No.13347-71-2, 13347-72-3)	34-41
A	WO 98/38156 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 September, 1998 (03.09.98), Full text & EP, 971878, A & JP, 11-80098, A	1,3-24, 30-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 July, 2001 (10.07.01)		Date of mailing of the international search report 24 July, 2001 (24.07.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02961

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25-29  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subjects as set forth in the above claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).

2. ☒ Claims Nos.: 2  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In the above claims, partial structures of the compounds are merely presented and it is unclear how these partial structures attach. Thus, it is impossible to clearly understand what compounds fall within the scope of the concept. Such being the case, medicinal compositions containing compounds of unclear structures cannot be recognized as being clear.

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/02961

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, A61K31/4706, A61K31/4709  
 C07D215/42, C07D215/44, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12,  
 A61P 43/00, A61P25/00, A61P25/28, A61P25/16

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, C07D215/42, C07D215/44, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D413/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GUO Qing et.al., "Secreted $\beta$ -amyloid precursor protein counteracts the proapoptotic action of mutant presenilin-1 by activation of NF- $\kappa$ B and stabilization of calcium homeostasis", The Journal of Biological Chemistry, May 15 1996, Vol. 273, No. 20, pp. 12341-12351	1
X	ZALUKAEV L.P. et.al., "Intramolecular donor-acceptor interaction in 2-7ethyl-4-anilino-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline and its derivatives",	34-41

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.07.01

国際調査報告の発送日

24.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

印

4P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Tr. Probl. Laboratory Khim. Vysokomol. Soedin., Voronezh. Gos. University, 1966, No. 4, pp. 5-16 (REGISTRY No. 13347-71-2, 13347-72-3 の化合物が記載)  WO 98/38156 A1 (武田薬品工業株式会社) 3.9月.1998 (03.09.98) 文献全体 &EP 971878 A                      &JP 11-80098 A	1, 3-24, 30-46

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 25-29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
上記各請求の範囲に記載されているものは、「治療による人体の処置方法」に該当する。(特許協力条約に基づく規則39.1(iv))
2. ☒ 請求の範囲 2 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
上記請求の範囲の記載では、化合物の部分構造しか示されておらず、かつ、それらの部分構造がどのように結合しているのかが不明確であるため、如何なる化合物がこの概念内に包含されるのかを明確に把握することができない。したがって、不明確な構造の化合物を含有する医薬組成物が明確であるものとは認められない。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。